

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA



TESIS DOCTORAL

**UTILIZACIÓN DE AGENTES ESTIMULANTES DE LA ERITROPOYESIS
EN EL TRATAMIENTO DE LA ANEMIA SECUNDARIA A ENFERMEDAD
RENAL CRÓNICA**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Vicente Damián Escudero Vilaplana

Directores

Juan Manuel López Gómez

Ana Herranz Alonso

Irene Iglesias Peinado

Madrid, 2014

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA



**UTILIZACIÓN DE AGENTES ESTIMULANTES DE
LA ERITROPOYESIS EN EL TRATAMIENTO DE
LA ANEMIA SECUNDARIA A ENFERMEDAD
RENAL CRÓNICA**

TESIS DOCTORAL

VICENTE DAMIÁN ESCUDERO VILAPLANA

MADRID, 2014

UTILIZACIÓN DE AGENTES ESTIMULANTES DE LA ERITROPOYESIS EN EL TRATAMIENTO DE LA ANEMIA SECUNDARIA A ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Memoria que presenta Vicente Damián Escudero Vilaplana
para aspirar al Grado de Doctor en Farmacia

Esta Tesis Doctoral ha sido realizada bajo la dirección de:

Dr. D. Juan Manuel López Gómez

Dra. Dña. Ana Herranz Alonso

Dra. Dña. Irene Iglesias Peinado

Vicente Damián Escudero Vilaplana

Aspirante al Grado de Doctor

Dr. Juan Manuel López Gómez, Jefe de Sección del Servicio de Nefrología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón,

Dra. Ana Herranz Alonso, Farmacéutica Adjunta del Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón,

Dra. Irene Iglesias Peinado, Profesora Titular del Departamento de Farmacología de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid

CERTIFICAN

Que el presente trabajo titulado: **“Utilización de agentes estimulantes de la eritropoyesis en el tratamiento de la anemia secundaria a enfermedad renal crónica”** y llevado a cabo por el Licenciado en Farmacia **D. Vicente Damián Escudero Vilaplana** ha sido realizado bajo nuestra dirección y asesoramiento.

Creemos que el mencionado trabajo reúne las características necesarias para ser defendido ante un tribunal para la obtención del grado de Doctor.

Y para que conste donde proceda, firmamos el presente certificado en Madrid, febrero de 2014.

Dr. D. Juan Manuel López Gómez

Dra. Dña. Ana Herranz Alonso

Dra. Dña. Irene Iglesias Peinado

A mis padres

AGRADECIMENTOS

La consecución de este proyecto supone un paso más en mi vida profesional, si bien, es un paso anhelado desde mi primer día de trabajo. Por este motivo, sólo siento alegría y gratitud hacia todas las personas a las que aprecio, por mi familia, por mis amigos, porque de cada uno de ellos he aprendido algo diferente.

Me gustaría agradecer en primer lugar a mis directores de tesis, Juan Manuel López Gómez, Ana Herranz Alonso e Irene Iglesias Peinado, por transmitirme sus conocimientos y por su dedicación.

A todos mis compañeros y amigos del Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, especialmente a María Sanjurjo, por haberme brindado la magnífica oportunidad de trabajar en este proyecto y ser el mejor referente que he encontrado a lo largo de vida profesional.

Al Servicio de Nefrología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón y a todos los pacientes que han participado en este estudio.

A José María Bellón Cano, por sus consejos en el análisis estadístico.

A toda mi familia, en especial a mis padres y a mi hermana, por su entrega incondicional y ser mi pilar más importante. También me gustaría agradecer a mi abuelo Segundo, que estuvo en los comienzos de esta etapa y nunca ha dejado de darme fuerzas para seguir adelante. A mi abuela Emilia, por su amor y por contagiarme su alegría por la vida.

Por último, pero sin duda mi agradecimiento más sincero, a Rosa, mi mejor aliada, por su indiscutible ayuda tanto en lo personal como en lo profesional.

A todos ellos, muchas gracias.

ÍNDICE:

A.- ÍNDICE DE ABREVIATURAS	1
B.- ÍNDICE DE TABLAS.....	3
C.- ÍNDICE DE GRÁFICOS.....	5
D.- ÍNDICE DE FIGURAS.....	7
E.- RESUMEN.....	9
F.- ABSTRACT.....	11
1.- INTRODUCCIÓN	13
1.1.- Enfermedad renal crónica.....	15
1.1.1.- Definición y clasificación de la ERC	15
1.1.2.- Epidemiología de la ERC	17
1.1.2.1.- Filtrado glomerular	19
1.1.2.1.1.- Estimación del filtrado glomerular	19
1.1.2.1.2.- Limitaciones de las ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular.....	21
1.1.2.1.3.- Otras medidas de la función renal.....	22
1.1.3.- Etiología de la ERC.....	23
1.1.4.- Evaluación de la ERC	24
1.1.5.- Complicaciones de la ERC.....	25
1.1.5.1.- Anemia.....	25
1.1.5.1.1.- Definición de la anemia en la ERC.....	26
1.1.5.1.2.- Causas de la anemia en la ERC	26
1.1.5.1.3.- Déficit de hierro en la ERC.....	28
1.1.5.1.4.- Consecuencias de la anemia en la ERC...	28
1.1.5.2.- Alteraciones cardiovasculares y aumento del riesgo cardiovascular.....	29
1.1.5.3.- Alteraciones del metabolismo óseo-mineral	30
1.1.5.4.- Alteraciones hidroelectrolíticas	31
1.1.5.5.- Acidosis metabólica	32
1.1.5.6.- Malnutrición.....	32
1.1.5.7.- Complicaciones asociadas a la iatrogenia	32
1.2.- Tratamiento y soporte de la enfermedad renal crónica.....	33

1.2.1.- Objetivo del tratamiento de la ERC	33
1.2.2.- Tratamiento de las complicaciones de la ERC	34
1.2.2.1.- Agentes estimulantes de la eritropoyesis	35
1.2.2.1.1.- Clasificación de los AEE	36
1.2.2.1.2.- Objetivo terapéutico de los AEE	45
1.2.2.1.3.- Ajuste de dosis de los AEE	46
1.2.2.1.4.- Vía de administración de los AEE	46
1.2.2.1.5.- Efectos adversos de los AEE	47
1.2.2.1.6.- Resistencia a los AEE	48
1.2.2.2.- Monitorización de los niveles de hemoglobina	54
1.2.2.3.- Depósitos de hierro	54
1.2.2.3.1.- Evaluación del hierro en el organismo	55
1.2.2.3.2.- Suplementos exógenos de hierro	56
1.2.2.3.3.- Monitorización de los niveles de hierro	57
1.2.2.3.4.- Toxicidad del hierro	57
1.2.2.4.- Tratamientos coadyuvantes de la anemia en la ERC	58
1.2.2.4.1.- Suplementos nutricionales	58
1.2.2.4.2.- Andrógenos	60
1.2.3.- Tratamiento de la enfermedad renal terminal	61
1.2.3.1.- Hemodiálisis	61
1.2.3.2.- Diálisis peritoneal	62
1.2.3.3.- Trasplante renal	63
1.3.- El Servicio de Farmacia y la enfermedad renal crónica	64
1.3.1.- Dispensación de los AEE	64
1.3.2.- Unidad de Pacientes Externos del Servicio de Farmacia	64
1.3.3.- Figura del farmacéutico consultor en ERC	65
 2.- JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	 69
2.1.- Justificación	71
2.2.- Objetivos	72
2.2.1.- Objetivo principal	72
2.2.2.- Objetivos específicos	72

3.- MATERIAL Y MÉTODOS	75
3.1.- Diseño del estudio	76
3.2.- Ámbito y población objeto de estudio	77
3.2.1.- Criterios de inclusión	78
3.2.2.- Criterios de exclusión	78
3.2.3.- Consideraciones éticas	79
3.3.- Metodología	79
3.3.1.- Recogida de datos	79
3.3.1.1.- Desarrollo de la base de datos	79
3.3.1.2.- Selección de pacientes	79
3.3.1.2.1.- Identificación de todos los pacientes que recibieron AEE	79
3.3.1.2.2.- Inclusión de pacientes	80
3.3.1.3.- Registro de variables	81
3.3.1.3.1.- Definición de variables	81
3.3.1.3.2.- Fuentes de información	84
3.3.2.- Análisis de datos	85
3.3.2.1.- Características de los pacientes en tratamiento con AEE	85
3.3.2.2.- Características farmacoterapéuticas de los AEE	86
3.3.3.- Análisis estadístico	88
4.- RESULTADOS	90
4.1.- Características de los pacientes en tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis	92
4.1.1.- Características demográficas y antropométricas	92
4.1.2.- Enfermedad renal crónica	93
4.1.2.1.- Etiología de la ERC	93
4.1.2.2.- Estadio de la ERC	94
4.1.2.3.- Tipos de Consulta	96
4.1.2.4.- Comorbilidades	96
4.1.2.4.1.- Diabetes mellitus	96
4.1.2.4.2.- Trasplante renal	97
4.1.3.- Parámetros de laboratorio	97

4.2.- Características farmacoterapéuticas de los agentes estimulantes de la eritropoyesis.....	99
4.2.1.- Perfil de prescripción.....	99
4.2.2.- Efectividad.....	100
4.2.2.1.- Niveles óptimos de Hb.....	101
4.2.2.2.- Asociación de los niveles de Hb con el resto de variables.....	102
4.2.3.- Seguridad.....	104
4.2.3.1.- Pacientes con Hb >12 g/dl.....	104
4.2.3.2.- Pacientes con Hb >13 g/dl.....	104
4.2.4.- Dosis equipotentes de los AEE.....	105
4.2.4.1.- Relación de la dosis con los niveles de Hb.....	105
4.2.4.2.- Relación de la dosis con el tipo de paciente.....	106
4.2.4.3.- Relación de la dosis con los depósitos de hierro	107
4.2.5.- Coste de los AEE.....	108
4.2.5.1.- Relación del coste con el tipo de paciente.....	109
4.2.5.2.- Relación del coste con los depósitos de hierro.....	110
4.2.6.- Índice de resistencia a eritropoyetina.....	113
4.2.6.1. Variables categóricas en las que se ha encontrado una asociación con el IRE para cada AEE.....	113
4.2.6.2.- Variables continuas en las que se ha encontrado una correlación con IRE para cada AEE.....	115
4.2.7.- Depósitos de hierro.....	116
4.2.7.1.- Asociación de los depósitos de hierro con las variables estudiadas.....	116
4.2.7.1.1.- Índice de Saturación de la Transferrina ..	116
4.2.7.1.2.- Ferritina.....	118
4.2.7.2.- Tratamiento con hierro exógeno.....	119
 5.- DISCUSIÓN.....	 122
5.1.- Características de los pacientes en tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis.....	124
5.1.1.- Características demográficas y antropométricas.....	124
5.1.2.- Enfermedad renal crónica.....	126

5.1.2.1.- Etiología de la ERC.....	126
5.1.2.2.- Estadio de la ERC.....	126
5.1.2.3.- Tipo de Consulta.....	128
5.1.2.4.- Comorbilidades.....	129
5.1.2.4.1.- Diabetes mellitus.....	129
5.1.2.4.2.- Trasplante renal.....	129
5.1.3.- Parámetros de laboratorio.....	130
5.2.- Características farmacoterapéuticas de los agentes estimulantes de la eritropoyesis.....	134
5.2.1.- Perfil de prescripción.....	134
5.2.2.- Efectividad.....	135
5.2.2.1.- Niveles óptimos de Hb.....	136
5.2.2.2.- Asociación de los niveles de Hb con el resto de variables.....	138
5.2.3.- Seguridad.....	139
5.2.4.- Dosis equipotentes de los AEE.....	141
5.2.4.1.- Relación de la dosis con los niveles de Hb.....	144
5.2.4.2.- Relación de la dosis con el tipo de paciente.....	145
5.2.4.2.1.- Relación de la dosis con la presencia de trasplante renal funcionante.....	145
5.2.4.2.2.- Relación de la dosis con la diálisis.....	146
5.2.4.3.- Relación de la dosis con los depósitos de hierro	147
5.2.5.- Coste de los AEE.....	147
5.2.5.1.- Relación del coste con el tipo de paciente.....	148
5.2.5.1.1.- Relación del coste con la presencia de trasplante renal funcionante.....	148
5.2.5.1.2.- Relación del coste con la diálisis.....	148
5.2.5.2.- Relación del coste con los depósitos de hierro.....	148
5.2.6.- Índice de resistencia a eritropoyetina.....	150
5.2.6.1.- Variables categóricas en las que se ha encontrado una asociación con el IRE para cada AEE.....	152
5.2.6.2.- Variables continuas en las que se ha encontrado una asociación con el IRE para cada AEE.....	154
5.2.7.- Depósitos de hierro.....	157

5.2.7.1.- Asociación de los depósitos de hierro con las variables estudiadas.....	157
5.2.7.1.1.- Índice de Saturación de la Transferrina ..	157
5.2.7.1.2.- Ferritina.....	158
5.2.7.2.- Tratamiento con hierro exógeno	158
5.3.- Limitaciones	159
 6.- CONCLUSIONES	 162
 7.- ANEXOS	 166
 8.- BIBLIOGRAFÍA	 170

A.- ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AEE: Agente estimulante de la eritropoyesis

AINE: Antiinflamatorio no esteroideo

ARA-II: Antagonista del receptor de angiotensina II

CERA: *Continuous erythropoiesis receptor activator*

Cr: Creatinina sérica

DM: Diabetes mellitus

DP: Diálisis peritoneal

ECV: Enfermedad cardiovascular

EMA: *European Medicines Agency*

ERC: Enfermedad renal crónica

FDA: *Food and Drug Administration*

FG: Filtrado glomerular

Hb: Hemoglobina

HD: Hemodiálisis

HGUGM: Hospital General Universitario Gregorio Marañón

HTA: Hipertensión arterial

IC: Insuficiencia cardíaca

IECA: Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina

IMC: Índice de masa corporal

IRE: Índice de resistencia a eritropoyetina

IST: Índice de saturación de la transferrina

IV: Intravenoso

PASA: Pabellón de Asistencia Ambulatoria

PCR: Proteína C reactiva

PTH: Paratohormona

PVL: Precio de venta del laboratorio

SC: Subcutáneo

TRS: Terapia renal sustitutiva

UI: Unidades internacionales

B.- ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de los estadios de la enfermedad renal crónica según las guías de la K/DOQI 2002 de la <i>National Kidney Foundation</i>	15
Tabla 2. Ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular en pacientes adultos (Sistema Internacional de Unidades).....	20
Tabla 3. Puntos de corte que definen la anemia en función de los niveles de Hb.....	26
Tabla 4. Dosis equipotentes de CERA en el intercambio con otros AEE.....	44
Tabla 5. Motivos de exclusión de los pacientes a los que se les dispensó AEE en el periodo de estudio	92
Tabla 6. Características demográficas y antropométricas de los pacientes incluidos en el estudio.....	93
Tabla 7. Variables en las que se ha encontrado una asociación con el estadio de ERC.....	96
Tabla 8. Parámetros de laboratorio en función del tipo de AEE.....	98
Tabla 9. Parámetros de laboratorio en función del tipo de paciente.	99
Tabla 10. Variables en función del nivel de Hb.....	101
Tabla 11. Niveles de Hb según el tipo de consultas en las que son seguidos los pacientes.....	103
Tabla 12. Valores del IST en función de los niveles de Hb.....	104
Tabla 13. Dosis de los AEE utilizadas en la práctica clínica.	105

Tabla 14. Relación de dosis equipotentes de los AEE utilizadas en la práctica clínica.	105
Tabla 15. Dosis de los AEE en función de los niveles de Hb.....	106
Tabla 16. Dosis de los AEE en función del tipo de paciente.....	106
Tabla 17. Dosis de los AEE en función del IST.....	107
Tabla 18. Dosis de los AEE en función de los niveles de ferritina.	108
Tabla 20. Coste global de los AEE en función del tipo de paciente.....	109
Tabla 21. Coste de los AEE en función del IST.	111
Tabla 22. Coste de los AEE en función de los niveles de ferritina.....	112
Tabla 23. Valores del IRE de cada AEE en función del sexo.	113
Tabla 24. Valores del IRE de cada AEE en función del tipo de paciente.....	114
Tabla 25. Valores del IRE de cada AEE en función del IST.	115
Tabla 26. Niveles de Hb para cada AEE en función del IST.....	117
Tabla 27. Niveles de Hb para cada AEE en función de la ferritina.....	119

C.- ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Distribución de la etiología de la enfermedad renal crónica.....	94
Gráfico 2. Distribución del estadio de la enfermedad renal crónica según la prescripción de cada agente estimulante de la eritropoyesis.	95
Gráfico 3. Perfil de prescripción de los agentes estimulantes de la eritropoyesis en función del tipo de paciente.....	100
Gráfico 4. Distribución de los pacientes según los niveles de hemoglobina para cada agente estimulante de la eritropoyesis.	102
Gráfico 5. Coste/paciente-mes en función del tipo de paciente.....	110
Gráfico 6. Coste/paciente-mes en función del IST.	111
Gráfico 7. Coste/paciente-mes en función de la ferritina.....	112
Gráfico 8. Distribución de los pacientes en función del IST.	117
Gráfico 9. Distribución de los pacientes en función de la ferritina.	118

D.- ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructura molecular de epoetina α	37
Figura 2. Estructura molecular de darbepoetina α	40
Figura 3. Estructura molecular de CERA.....	43
Figura 4. Esquema general del estudio.	77

E.- RESUMEN

Objetivos: Analizar el perfil de utilización de los agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) en el tratamiento de la anemia secundaria a enfermedad renal crónica (ERC) en la práctica clínica habitual, y evaluar su efectividad, seguridad, coste y factores que influyen en la resistencia a estos fármacos.

Material y métodos: Estudio descriptivo, transversal, en el que se incluyeron pacientes adultos con anemia secundaria a ERC a los que se les dispensó AEE durante marzo de 2011. Se analizaron las características de los pacientes en función del AEE utilizado (epoetina α/β , darbepoetina α y CERA) desde el punto de vista de la efectividad (niveles óptimos de Hb), seguridad (niveles elevados de Hb) y coste (coste/paciente-mes según posología y PVL). Se evaluaron las dosis equipotentes de AEE utilizadas y los factores que influían en la resistencia a estos fármacos.

Resultados: Se incluyeron 333 pacientes (23,4% epoetina α/β , 41,5% darbepoetina α y 35,1% CERA). Los pacientes tratados con CERA tenían mejores valores de creatinina sérica, proteína C reactiva, albúmina y paratohormona, y el 94% de ellos no estaban sometidos a diálisis. La mediana (p25-p75) de Hb fue 11,9 (11,1-12,7) g/dl y en el 16,5% de los casos la Hb era superior a 13 g/dl, sin encontrarse diferencias entre los tipos de AEE. Las dosis/paciente-mes fueron: epoetina α/β 12.857,1 (8.571,0-21.714,3) UI, darbepoetina α 85,7 (42,9-128,6) mcg y CERA 75,0 (50,0-100,0) mcg. La mayor necesidad de dosis y, por tanto, el coste varían según el tipo de paciente: prediálisis < trasplante renal funcionante < diálisis. Un menor índice de saturación de la transferrina (IST) se correlacionó con una mayor dosis de AEE.

Conclusiones: No se encontraron diferencias entre los AEE en efectividad y seguridad, aunque los pacientes tratados con CERA presentaban mejores características clínicas. La diálisis, la presencia de trasplante renal y el bajo IST son los principales factores relacionados con la resistencia a AEE y, por tanto, con su eficiencia.

F.- ABSTRACT

Objectives: To analyze the use profile of erythropoiesis-stimulating agents (ESA) in the treatment of anaemia due to chronic kidney disease (CKD) in daily clinical practice, and to evaluate their effectiveness, safety, cost and factors which influence in the resistance to these drugs.

Material and Methods: A descriptive and cross-sectional study was carried out in adult patients with anaemia due to CKD who were treated with ESA during March 2011. Patient characteristics with regard to the different ESA (epoetin α/β , darbepoetin α and CERA) were analyzed: effectiveness (optimal levels of Hb), safety (high levels of Hb) and cost (cost/patient-month according to dosage and ex-factory price). Equipotent doses of ESA and factors which influence in resistance to these drugs were also evaluated.

Results: 333 patients (23,4% epoetin α/β , 41,5% darbepoetin α and 35,1% CERA) were included. Patients treated with CERA had better values of serum creatinine, C-reactive protein, albumin and parathyroid hormone, and 94% of them were not on dialysis. The median (p25-p75) of Hb was 11,9 (11,1-12,7) g/dl and Hb level was superior to 13g/dl in 16.5% of the cases, no differences among types of ESA were found. Doses/patient-month were: epoetin α/β 12.857,1 (8.5710-2.1714,3) UI, darbepoetin α 85,7 (42,9-128,6) mcg and CERA 75,0 (50,0,-100,0) mcg. The need for high doses and, thus, the cost varied depending on the patient: predialysis < functioning kidney transplant < dialysis. A low transferrin saturation index (TSI) was correlated with higher doses of ESA.

Conclusions: No differences in effectiveness and safety were found among different ESA, although patients treated with CERA showed better clinical characteristics. Dialysis, renal transplantation and low TSI are the most important factors related to ESA resistance and, therefore, to its efficiency.

1.- INTRODUCCIÓN

1.1.- ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

1.1.1.- Definición y clasificación de la ERC

La enfermedad renal crónica (ERC) se define como la presencia de daño renal o disminución del filtrado glomerular (FG) por debajo de 60 ml/min/1,73 m² durante más de tres meses de evolución¹.

La ERC se clasifica en 5 estadios en función del FG estimado y definidos por la evidencia de daño renal y el nivel de función renal (Tabla 1).

Tabla 1.- Clasificación de los estadios de la enfermedad renal crónica según las guías de la K/DOQI 2002 de la *National Kidney Foundation*¹.

Estadio	Descripción	FG (ml/min/1,73 m ²)
1	Daño renal* con FG normal	≥ 90
2	Daño renal* con FG ligeramente disminuido	60-89
3	FG moderadamente disminuido	30-59
4	FG gravemente disminuido	15-29
5	Fallo renal	<15 o diálisis

FG: filtrado glomerular; K/DOQI: *Kidney Disease Outcome Quality Initiative*.

* Daño renal: alteraciones patológicas o marcadores de daño, fundamentalmente proteinuria / albuminuria persistente (índice albúmina/creatinina > 30 mg/g, aunque se han propuesto cortes sexo-específicos en >17 mg/g en varones y 25 mg/g en mujeres); otros marcadores pueden ser las alteraciones en el sedimento urinario y alteraciones morfológicas en las pruebas de imagen.

Según la clasificación anterior, la presencia del daño renal durante al menos 3 meses, independientemente del FG, se define como ERC. El motivo de esta definición es que la existencia de daño renal en sí misma aumenta el riesgo de dos factores pronóstico en estos pacientes: la pérdida de función renal y la enfermedad cardiovascular². En cambio, un descenso leve en el FG (60-89 ml/min/1,73 m²) sin daño renal no se considera ERC. Esta situación es frecuente en niños y ancianos, en vegetarianos, en nefrectomías unilaterales y en situaciones autolimitadas con compromiso de la perfusión renal.

- **Estadio 1**

En esta fase destaca la microalbuminuria o proteinuria con FG normal o aumentado, o un hallazgo ecográfico de enfermedad poliquística con FG normal o aumentado³.

- **Estadio 2**

La presencia de un FG estimado $<90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ es muy frecuente en la población anciana⁴. Ante el hallazgo de un FG ligeramente disminuido se deben descartar datos de daño renal, fundamentalmente microalbuminuria o proteinuria, mediante la realización del cociente albúmina/creatinina en una muestra aislada de orina, y alteraciones en el sedimento urinario, mediante el análisis sistemático clásico³. También se valorará la existencia de situaciones de riesgo de ERC, fundamentalmente hipertensión arterial (HTA) y diabetes mellitus (DM).

Los pacientes en estadios 1 y 2 se pueden beneficiar de un diagnóstico precoz y de las medidas preventivas para la progresión del deterioro renal y de la enfermedad cardiovascular (ECV)^{1,3}.

- **Estadio 3**

Los estadios 3-4 constituyen lo que se conoce habitualmente como ERC propiamente dicha⁵.

En el estadio 3 existe una mayor morbilidad y un incremento de las complicaciones asociadas al deterioro de la función renal. Por lo tanto, estos pacientes deben ser evaluados y tratados desde el punto de vista renal y cardiovascular conjuntamente por un especialista, si el médico que ha diagnosticado la enfermedad no puede asumir su evaluación y tratamiento^{1,3}.

- **Estadio 4**

En esta situación existe un riesgo muy elevado de progresar a enfermedad renal terminal y presentar complicaciones. El nefrólogo debe ser el encargado del manejo de estos pacientes, ya que, además de una

terapéutica específica en cada caso, deberá valorar la preparación del paciente para la terapia renal sustitutiva (TRS).

- **Estadio 5**

Este estadio se denomina enfermedad renal terminal o fallo renal⁵. En la mayoría de los casos se acompaña de signos y síntomas de uremia y/o de la necesidad de iniciar TRS en sus distintas modalidades: hemodiálisis (HD) o diálisis peritoneal (DP), o bien, un trasplante renal.

1.1.2.- Epidemiología de la ERC

Actualmente, la enfermedad renal crónica es un problema sociosanitario de primer orden a nivel mundial, tanto por los recursos que consume, como por las complicaciones asociadas. En España, el 11% de la población adulta sufre algún grado de ERC⁶ y la prevalencia en estadio 3 o superior (índice de filtrado glomerular $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) se encuentra alrededor del 4-5%⁷.

La principal fuente de datos epidemiológicos sobre la ERC procede de los registros de diálisis y trasplantes de la Organización Nacional de Trasplantes. En cuanto a la incidencia de la enfermedad renal terminal en España, ésta es superior en pacientes mayores de 75 años, mientras que la mayor prevalencia se encuentra entre 65 y 74 años⁸. Respecto a las causas más frecuentes de ERC se encuentran: diabetes mellitus (22,4%), causas no filiadas (21,2%) y vasculares (17,1%). En lo que refiere a la mortalidad global en la enfermedad renal terminal (incluyendo pacientes en hemodiálisis, diálisis peritoneal y trasplante renal) en el registro del 2011 era del 8.0% (hemodiálisis: 14,2%, diálisis peritoneal: 7,8% y trasplante renal: 16,0%). En todos los grupos la tasa más alta se encontraba en los mayores de 75 años.

Son varios los factores que han contribuido al incremento de la prevalencia de ERC en los últimos años, como el envejecimiento de la población y el aumento de la DM tipo 2 y del síndrome metabólico por obesidad y sedentarismo. No obstante, sólo una pequeña proporción de enfermos evoluciona hacia una

enfermedad renal terminal con sus complicaciones asociadas y la necesidad de TRS⁹.

Valores de FG inferiores a 60 ml/min/1,73 m² se asocian a un aumento de la prevalencia de las complicaciones y del riesgo cardiovascular. El FG disminuye con la edad. Sin embargo, el envejecimiento está asociado a otros factores que pueden participar en el deterioro del riñón (aterosclerosis, HTA, DM, insuficiencia cardíaca [IC], infecciones y tratamiento prolongado con alguno de los siguientes fármacos: carbonato de litio, mesalazina y otros fármacos como 5-aminosalicílicos, inhibidores de la calcineurina y antiinflamatorios no esteroideos [AINEs]), por lo que es difícil establecer la edad como una causa independiente de la pérdida de función renal^{10,11,12}. Otros factores de riesgo para la ERC son: obesidad, tabaquismo, trasplante renal, neoplasias, infecciones urinarias de repetición, litiasis urinaria, enfermedades obstructivas de las vías urinarias bajas, historia familiar de ERC, antecedentes de insuficiencia renal aguda, reducción de masa renal, bajo peso al nacer, enfermedades autoinmunes y sistémicas, raza afroamericana y bajo nivel educativo o social¹. En especial, la HTA y la DM contribuyen de forma significativa al deterioro de la función renal⁹. Se ha visto que en pacientes seguidos en atención primaria con enfermedades tan frecuentes como HTA y DM, la prevalencia de ERC puede alcanzar un 35-40%. Por lo tanto, se debe realizar un estricto control sobre estos dos factores, principalmente en pacientes con ERC ya establecida, no sólo con el fin de minimizar su progresión y tratar sus complicaciones, sino también para reducir el riesgo cardiovascular asociado a la ERC⁹. En todos los estadios de ERC debe hacerse una prevención cardiovascular, y además en los estadios del 1 al 4 se propone tratar las causas, intentar frenar la progresión del daño renal y mejorar la comorbilidad asociada. En los estadios 3 y 4 se debe comenzar el tratamiento de las complicaciones secundarias de la ERC, como son la anemia y el hiperparatiroidismo. En pacientes en riesgo de ERC, conviene hacer un despistaje periódico de la función renal y un plan de acción sobre los factores de riesgo modificables.

1.1.2.1.- Filtrado glomerular

La valoración del FG es el mejor indicador para evaluar la función renal. Se utiliza para identificar la presencia de ERC, monitorizar su progresión, prevenir complicaciones, evitar en la medida de lo posible fármacos nefrotóxicos y realizar ajustes de dosis de fármacos de eliminación renal.

El FG varía en función de la edad, del sexo y de la masa corporal, con un valor aproximado de 140 ml/min/1,73 m² en adultos jóvenes sanos¹³.

En los estadios iniciales de la enfermedad, el FG no sirve de diagnóstico por sí mismo, y es necesario algún marcador asociado de lesión renal⁵. En el estadio 1 el FG puede incluso hallarse aumentado; mientras que un valor de FG correspondiente al estadio 2, en ausencia de otros marcadores de lesión renal, se catalogaría como descenso del filtrado glomerular y no como ERC.

1.1.2.1.1.- Estimación del filtrado glomerular

Existen numerosas ecuaciones que tratan de obtener una estimación del FG a partir de la concentración de creatinina sérica (Cr) y de algunas variables demográficas y antropométricas (edad, sexo, peso, talla y etnia). Las más conocidas y validadas por las sociedades científicas para la población adulta son la ecuación de Cockcroft-Gault y la ecuación del estudio MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) (Tabla 2).

Tabla 2.- Ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular en pacientes adultos (Sistema Internacional de Unidades)⁵.

MDRD-4

FG estimado = $186 \times (\text{creatinina}/88,4)^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,203} \times (0,742 \text{ si mujer}) \times (1,210 \text{ si raza negra})$

MDRD-4 IDMS

FG estimado = $175 \times (\text{creatinina}/88,4)^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,203} \times (0,742 \text{ si mujer}) \times (1,210 \text{ si raza negra})$

MDRD-6

FG estimado = $170 \times (\text{creatinina}/88,4)^{-0,999} \times (\text{edad})^{-0,176} \times (\text{urea} \times 2,8)^{-0,170} \times (\text{albúmina}/10)^{0,318} \times (0,762 \text{ si mujer}) \times (1,180 \text{ si raza negra})$

Cockcroft-Gault

Aclaramiento de creatinina estimado = $[(140 - \text{Edad}) \times \text{Peso}] / [\text{creatinina} \times 72] \times (0,85 \text{ si mujer})$

Unidades: Aclaramiento de creatinina (ml/min). Albúmina: concentración sérica de albúmina (g/l). Creatinina: concentración sérica de creatinina (mcmol/l). Edad (años). Filtrado glomerular (FG) (ml/min/1,73 m²). MDRD-4: *Modification of Diet in Renal Disease* Peso (kg). Urea: concentración sérica de urea (mmol/l).

La ecuación de Cockcroft-Gault fue publicada en 1976 y ha sido habitualmente utilizada para el ajuste de fármacos¹⁴. La ecuación MDRD-6 surgió de un análisis retrospectivo del estudio *Modification of Diet in Renal Disease*, cuyo objetivo era obtener una ecuación que mejorara la exactitud de la fórmula de Cockcroft-Gault a través de una estimación del FG en lugar del aclaramiento de creatinina¹⁵. Un año después, se publicó una versión abreviada (MDRD-4), cuya fórmula no incluía la concentración sérica de urea ni de albúmina¹⁶.

En general, el comportamiento y la fiabilidad de estas ecuaciones varían según el FG⁵:

- Sobreestiman el FG para valores inferiores a 15 ml/min/1,73 m² (especialmente Cockcroft-Gault).
- Presentan mayor exactitud diagnóstica para valores de FG entre 15 y 60 ml/min/1,73 m² (especialmente MDRD).
- Varían en función de la población estudiada y del método de medición de creatinina utilizado para valores de FG entre 60 y 90 ml/min/1,73 m².

- Infraestiman el FG para valores superiores a 90 ml/min/1,73 m² (especialmente MDRD).

Actualmente, la ecuación MDRD-4 es la recomendada por las distintas sociedades científicas, siendo más precisa que Cockcroft-Gault para cualquier valor de FG⁵. Aquellos laboratorios que utilicen para la medición de creatinina una espectrofotometría de masas por dilución isotópica, se recomienda el uso de la variante MDRD-4 IDMS (*isotopic dilution mass spectrophotometry*)¹⁷, ya que se considera más exacta. Sin embargo, cabe destacar, que recientemente se ha desarrollado una nueva ecuación (CKD-EPI), que incluye como variables la creatinina sérica, la edad, el sexo y la raza, con distintas versiones de la ecuación en función de estas variables¹⁸. Aunque el grupo que diseñó esta ecuación mejoró los resultados en cuanto a exactitud y precisión de la ecuación de MDRD-IDMS, en especial para valores de FG superior a 60 ml/min/1,73 m², sigue siendo esta última la más ampliamente utilizada en la práctica clínica.

1.1.2.1.2.- Limitaciones de las ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular

La principal limitación es la falta de estandarización en los métodos de medida de la creatinina⁵. Esto lleva a una importante variabilidad entre los distintos laboratorios. Estas variaciones se hacen más patentes para valores superiores a 60 ml/min/1,73 m².

Otras consideraciones a tener en cuenta a la hora de interpretar estas ecuaciones son:

- No pueden ser utilizadas en fracaso renal agudo o en el deterioro transitorio de la función renal en pacientes con ERC, ya que es necesario que la concentración sérica de creatinina sea estable.
- Se debe tener en cuenta el uso de fármacos que puedan interferir en la interpretación de las ecuaciones.

- En pacientes hospitalizados hay que considerar las comorbilidades, como la malnutrición, que puedan interferir en el FG.
- Existen situaciones clínicas en las que la estimación del FG utilizando ecuaciones es inadecuada:
 - Pacientes con dietas especiales (vegetarianos estrictos, suplementos de creatinina o creatina).
 - Pacientes con un índice de masa corporal $< 19 \text{ kg/m}^2$ o $> 35 \text{ kg/m}^2$.
 - Pacientes con alteraciones importantes de la masa muscular (parálisis, enfermedades musculares, amputaciones...).
 - Embarazo.
 - Estudio de potenciales donantes de riñón.

En estos pacientes se debe realizar una medida directa del FG mediante la valoración del aclaramiento renal o plasmático de un marcador exógeno o, en su defecto, por el aclaramiento de creatinina a partir de la recogida de orina de 24 horas.

1.1.2.1.3.- Otras medidas de la función renal

La concentración sérica de creatinina ha sido históricamente utilizada por su sencillez para evaluar la función renal. Sin embargo, presenta variaciones importantes en función de la edad, sexo, etnia, masa muscular y tipo de dieta. Además, no presenta una relación lineal con el FG, ya que hacen falta descensos de al menos el 50% para que la creatinina supere el intervalo de referencia¹⁹.

Actualmente, no se recomienda utilizar sólo datos de Cr para evaluar la función renal⁵.

Otra medida del FG es el aclaramiento de creatinina sérica y de su excreción en orina de 24 horas. Sin embargo, se ha visto que este método sobrestima el verdadero valor de FG¹. Además, presenta otras limitaciones relativas a la

recogida de orina (incomodidad para el paciente, sobrecarga de trabajo y posibles errores en la recogida).

1.1.3.- Etiología de la ERC

La ERC tiene muchas posibles causas. A continuación, se han clasificado en función de la parte del riñón dañada al inicio de la ERC²:

- **Glomerular**

Incluye glomerulonefritis primarias y secundarias (enfermedades autoinmunes, infecciones sistémicas, neoplasias, iatrogenia y situaciones que generan hiperfiltración, como la obesidad).

- **Túbulo-intersticial**

Incluye trastornos primarios hereditarios como la hipercalciuria familiar o las poliquistosis y secundarios a tóxicos (fármacos y metales pesados), infecciones, uropatía obstructiva, isquemia renal y algunas enfermedades sistémicas del tejido conectivo y granulomatosis.

- **Vascular**

Incluye enfermedad de grandes vasos asociada a aterosclerosis y envejecimiento, y enfermedad de pequeños vasos (microangiopatía y vasculitis).

En cuanto a la patogenia, aunque el mecanismo de daño inicial es diferente en cada caso, en la mayoría de los pacientes existen una serie de factores comunes de progresión de la ERC: proteinuria, alteración de los niveles de sustancias vasoactivas, profibróticas y/o citocinas, hiperlipidemia, hiperfosfatemia, acidosis metabólica, hiperuricemia y polimorfismos específicos implicados en la nefropatía (enzima convertidora de angiotensina, ApoE...)².

Todas las formas de ERC, incluso las de origen glomerular, evolucionan a fibrosis tubulointersticial (dilatación y atrofia tubular con fibrosis intersticial).

Entre los factores implicados en la fibrosis renal, se incluyen la alteración en el metabolismo del óxido nítrico, la hipoxia, como regulador de genes responsables de diversos factores de crecimiento, y la activación del eje renina-angiotensina-aldosterona².

1.1.4.- Evaluación de la ERC

La detección precoz de la ERC y la remisión de los pacientes a los especialistas en Nefrología mejoran la morbilidad a largo plazo y la disminución de los costes, ya que permiten⁹:

- Identificar precozmente causas reversibles de la enfermedad renal.
- Disminuir la velocidad de progresión de la enfermedad.
- Reducir la morbimortalidad cardiovascular asociada a la enfermedad renal.
- Preparar al paciente de forma adecuada para la diálisis en caso de que sea necesaria.
- Reducir las estancias hospitalarias.
- Disminuir los costes sanitarios asociados a la ERC.

Por este motivo, debe existir una estrecha coordinación y colaboración entre Atención Primaria y los Servicios de Nefrología. En general, pacientes con FG <30 ml/min/1,73 m² deberían ser remitidos a un especialista¹. Una remisión tardía al nefrólogo supone un problema frecuente, asociado a un peor pronóstico⁷.

La evaluación de los pacientes con ERC se debe llevar a cabo para determinar¹:

- Diagnóstico (tipo de enfermedad renal).
- Severidad (grado de función renal).
- Complicaciones y comorbilidades relacionadas con el deterioro de la función renal.
- Riesgo de pérdida de la función renal.
- Riesgo de ECV.

Como se ha comentado, la detección precoz de la ERC en los estadios iniciales es básica para la prevención de la progresión de la enfermedad y de las complicaciones cardiovasculares. Este diagnóstico se basa en tres pruebas básicas⁷:

- Determinación de la Cr y la correspondiente estimación del FG.
- Determinación del índice albúmina/creatinina en una muestra aislada de orina.
- Análisis del sedimento urinario mediante una tira reactiva o la técnica clásica de microscopía óptica.

Estas pruebas deben realizarse cuando los pacientes presenten factores de riesgo para desarrollar ERC.

1.1.5.- Complicaciones de la ERC

La ERC presenta manifestaciones clínicas muy variadas, con repercusión en distintos órganos y sistemas. Aunque la mayoría son más evidentes en estadios 4 y 5 (acidosis metabólica, malnutrición, hiperpotasemia, aumento del riesgo de sangrado, neuropatía o disfunción sexual y tiroidea), algunas de las más importantes, como la anemia, la hipertensión arterial y alteraciones óseo-minerales, pueden aparecer en estadios iniciales. De ahí, la importancia de la detección precoz de la enfermedad, no sólo para prevenir su progresión, sino también para disminuir el riesgo de complicaciones asociadas.

1.1.5.1.- Anemia

La anemia es una de las manifestaciones más características de la ERC. Aparece en etapas tempranas, y se hace más común y grave al disminuir la función renal²⁰. Existe una correlación entre la disminución del FG y la gravedad de la anemia²¹. Como consecuencia del descenso de hemoglobina (Hb), se produce una reducción de la liberación de oxígeno en los tejidos, con la consecuente fatiga e intolerancia al esfuerzo, afectando a la calidad de vida del paciente. Otras alteraciones relacionadas con la anemia son el deterioro de

la función cognitiva y cardíaca, trastornos del sueño, homeostasis alterada e inmunosupresión.

La anemia en la ERC se caracteriza por ser normocítica, normocrómica e hiporregenerativa, cursando con una distribución eritrocitaria normal²².

1.1.5.1.1.- Definición de la anemia en la ERC

El nivel de hemoglobina sérica es el *gold standar* para la valoración de la anemia. La Organización Mundial de la Salud define anemia cuando la concentración de Hb es inferior a 11 g/dl para mujeres embarazadas y niños entre 6 meses y 5 años, a 12 g/dl en mujeres no embarazadas y a 13 g/dl para hombres (Tabla 3)²³.

Tabla 3.- Puntos de corte que definen la anemia en función de los niveles de Hb.

Grupos por sexo y edad	Hb (g/dl)
Niños	
6 meses - 5 años	11,0
6 años - 11 años	11,5
12 años - 14 años	12,0
Mujeres no embarazadas >15 años	12,0
Hombres > 15 años	13,0

Hb: hemoglobina.

Además del sexo, la edad y el embarazo, otros factores como la altitud o el tabaco pueden influir en los niveles de Hb. Éstos aumentan en personas fumadoras debido a la formación de carboxihemoglobina, sin capacidad de transportar el oxígeno²⁴.

1.1.5.1.2.- Causas de la anemia en la ERC

Sus causas suelen ser multifactoriales, aunque la principal es la respuesta inadecuada en la producción de eritropoyetina endógena. Otros factores tales como el acortamiento de la vida media del eritrocito, el hiperparatiroidismo, la fibrosis de médula ósea y las hemorragias contribuyen a su mantenimiento.

La eritropoyetina se produce principalmente en las células peritubulares del riñón y es la hormona responsable de la proliferación y diferenciación de los progenitores eritroides de la médula ósea²⁵. La pérdida de células peritubulares lleva a unos inadecuados niveles de eritropoyetina. En general, la anemia se asocia con un aumento de los niveles de eritropoyetina en los pacientes. En pacientes con ERC se produce una relativa falta de respuesta a eritropoyetina. A pesar de ello, la medición de los niveles de eritropoyetina de forma rutinaria tiene un valor limitado en la evaluación de la anemia.

Utilizando como referencia el FG estimado, en general, para un FG <40 ml/min/1,73 m² es más probable que la anemia sea de etiología renal. Clásicamente, el diagnóstico de anemia por ERC, se establece por exclusión, ya que existen muchas alteraciones que pueden producir anemia en estos pacientes, aparte del propio fallo renal, como son²⁵:

- Pérdidas crónicas de sangre.
- Déficit de hierro.
- Déficit de vitamina B12 o de folato.
- Hipotiroidismo.
- Infección o inflamación crónica.
- Hiperparatiroidismo.
- Hemólisis.
- Aplasia de células rojas.
- Intoxicación por aluminio.
- Infiltrados medulares.
- Malignidad hematológica.
- Tumores asociados.

El déficit de hierro es la causa de anemia en el 15%-36% de los casos. Un 7,3% se deben a sangrados recientes. El déficit de vitamina B12 o folato es la causa del 5,6-8,1%, el síndrome mielodisplásico y la leucemia aguda representan un 5,6 % y la leucemia crónica y los linfomas un 5,1%. Otros desórdenes hematológicos (mielofibrosis, anemia aplásica y anemia hemolítica) suponen un 2,8% y el mieloma múltiple un 1,5% de los casos²⁵.

En pacientes en HD, el déficit de hierro se ve incrementado por pérdidas de sangre debidas a sangrados gastrointestinales y a pérdidas frecuentes en las líneas.

1.1.5.1.3.- Déficit de hierro en la ERC

El déficit de hierro es la causa más frecuente de resistencia a eritropoyetina. Este déficit se debe a un balance negativo de hierro, por pérdidas de sangre (comúnmente gastrointestinales o menstruales) y por un inadecuado aporte (nutricional o problemas en la absorción). Estudios en pacientes ancianos (mayores de 65 años) muestran una prevalencia de anemia por desórdenes crónicos entre un 34-44%^{26,27,28}.

El objetivo de determinar la disponibilidad del hierro en el organismo es identificar qué pacientes pueden requerir una suplementación del mismo²⁵. Esta deficiencia puede ser, tanto un déficit en depósitos de hierro, como una deficiencia funcional, es decir, los depósitos de hierro pueden parecer adecuados, pero podría existir una falta de hierro disponible para garantizar una adecuada eritropoyesis en la médula ósea. La ferritina sérica es clásicamente el parámetro más utilizado para valorar el estado del hierro. Sin embargo, la coexistencia de inflamación o infección puede dar lugar a una mala interpretación. Por lo tanto, un solo parámetro no se considera útil para conocer el estado del hierro en el organismo. En pacientes sin ERC, los niveles normales de ferritina se consideran por encima de 20 mcg/l, para aquellos con ERC el nivel mínimo es de 100 mcg/l. Actualmente, el parámetro que mejor se correlaciona con la disponibilidad del hierro es el índice de saturación de la transferrina (IST)²⁹. Un IST <20% sugiere déficit de hierro disponible.

1.1.5.1.4.- Consecuencias de la anemia en la ERC

Las posibles complicaciones asociadas a la anemia en pacientes con ERC incluyen la reducción de la utilización de oxígeno, el aumento del gasto cardíaco y la hipertrofia ventricular izquierda²⁵.

La anemia es responsable en gran parte de la morbilidad y del empeoramiento de la calidad de vida de los pacientes con ERC. Entre los síntomas asociados se encuentran: disminución de las capacidades cognitivas, reducción de la libido, falta de apetito, dificultad respiratoria, mareo, reducción de la respuesta inmune, falta de energía, alteraciones del sueño y disminución en la tolerancia al ejercicio³⁰.

Diversos estudios han puesto de manifiesto una mayor prevalencia de anemia en pacientes diabéticos con deterioro renal que en los no diabéticos^{31,32,33}. Se ha visto que existe una mayor progresión de la enfermedad renal en pacientes con anemia debida a ERC en diabéticos, que en el mismo tipo de pacientes sin diabetes. Además, la anemia desarrollada en pacientes diabéticos es más grave que la de los no diabéticos.

1.1.5.2.- Alteraciones cardiovasculares y aumento del riesgo cardiovascular

La inflamación, factor frecuentemente asociado a la ERC, se acompaña de un incremento de hepcidina que impide la liberación de hierro por parte de las células intestinales y del sistema reticuloendotelial. Este proceso inflamatorio está presente en numerosas alteraciones cardiovasculares, como la IC. Además, en la ERC el aumento de hepcidina está favorecido por la disminución de su excreción renal³⁴.

Tanto en la ERC, como en la IC, la disminución de la disponibilidad del hierro es un factor que actúa potenciando la anemia.

El riesgo cardiovascular es una de las complicaciones más importantes asociadas a la ERC. Se asocia con una disminución en la función renal^{35,36,37,38}, aumentando el riesgo a medida que disminuye el FG. Se ha visto que el porcentaje de pacientes con ERC que fallecen por ECV es mayor al de los que progresan a enfermedad renal terminal³⁶.

La relación entre la ERC y la patología vascular es recíproca. Por un lado las enfermedades renales favorecen el desarrollo de las cardiovasculares, y a su

vez éstas facilitan la aparición y progresión de ciertas nefropatías. Por ejemplo, ciertas alteraciones renales pueden llevar a la aparición de HTA, y ésta favorecer el desarrollo de nefrosclerosis. También, la aterosclerosis es favorecida por el deterioro renal, y ésta, a su vez, potencia la aparición de miocardiopatía que, debido a la IC, puede comprometer todavía más la función renal³⁷. En estadios iniciales de ERC se ha descrito disfunción diastólica y disminución de la distensibilidad del árbol vascular. En estadios más avanzados puede aparecer calcificación vascular y valvular y disfunción sistólica.

El aumento de riesgo cardiovascular en estos pacientes puede deberse a una mayor prevalencia de los factores de riesgo clásicos, como la edad avanzada, dislipemia, DM e HTA³. También se han visto otros factores asociados al riesgo cardiovascular como la elevación de proteína C reactiva, de la homocisteína y de la lipoproteína a.

Por último, cabe destacar que existe una alta prevalencia de ECV entre la población en diálisis. Entre un 40-45% de los pacientes que inician programas de diálisis presentan ECV³⁸. Esto hace pensar que el daño vascular puede aparecer en estadios más iniciales de la ERC.

1.1.5.3.- Alteraciones del metabolismo óseo-mineral

Las alteraciones en el metabolismo óseo-mineral se definen por la presencia de alguna de las siguientes manifestaciones: anormalidades del calcio, fósforo, hormona paratiroidea (PTH) y vitamina D; alteraciones en el remodelado, mineralización, volumen, crecimiento o fragilidad del hueso; y calcificaciones cardiovasculares o de otros tejidos blandos³⁹. Los síntomas pueden ser: dolor óseo, debilidad muscular, periartritis, fracturas, lesiones cutáneas de calcifilaxia, etc.

Estas alteraciones metabólicas son debidas al deterioro de la función renal y a la pérdida progresiva de masa ósea. En pacientes en estadios 2-3 de ERC se produce un descenso del calcitriol (1,25(OH)D3) secundario a una menor

disponibilidad de 1-alfa-hidroxilasa, a una disminución de la disponibilidad de 25(OH)D3 a nivel tubular por disminuir su filtración y a una inhibición de la síntesis de calcitriol²². El déficit de calcitriol disminuye la absorción intestinal de calcio y aumenta la tendencia a retener fósforo, que estimula el FGF23 y de forma secundaria aumenta la PTH y la fosfaturia. Esto tiene lugar principalmente en los estadios 4 y 5. La retención de fósforo, el déficit de calcitriol y la propia enfermedad renal también son responsables de la resistencia esquelética a la PTH, que puede empezar a aumentar a partir del estadio 3, lo que se conoce como hiperparatiroidismo secundario.

El hiperparatiroidismo secundario es una manifestación típica de la ERC. La elevación de la PTH puede ocurrir de forma temprana en estadios 3 y 4⁴⁰. Esta elevación predice el desarrollo de hiperparatiroidismo, que está relacionado con un aumento de la morbilidad esquelética y cardiovascular⁴¹. Un temprano control de este hiperparatiroidismo es básico para prevenir alteraciones del metabolismo óseo, y además es beneficioso para el control de la anemia. La PTH puede influir en la síntesis endógena de eritropoyetina, en los progenitores eritroides de la médula ósea y en la supervivencia de los glóbulos rojos; y de forma indirecta en la inducción de fibrosis en la médula ósea.

1.1.5.4.- Alteraciones hidroelectrolíticas

El balance hidroelectrolítico suele ser adecuado hasta FG próximos a 10 ml/min²². Sin embargo, si en fases previas se somete a una sobrecarga de sodio y agua, puede generarse una situación de sobrecarga por limitación del riñón. Por ello, se recomiendan dietas bajas en sal y el uso de diuréticos a partir del estadio 4, para garantizar una volemia adecuada.

La hiperpotasemia (potasio sérico superior a 5,5 mol/l) suele aparecer en estadios avanzados (estadios 4 y 5); pero en algunas poblaciones como diabéticos en tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o con antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA-II) puede aparecer antes²².

1.1.5.5.- Acidosis metabólica

La acidosis metabólica consiste en un desequilibrio en el que la generación de los ácidos no volátiles o el consumo de bases por el metabolismo corporal superan los mecanismos de homeostasis a nivel renal²². La acidosis metabólica por acumulación de ácido o por pérdida de base cursa con un aumento de H⁺, que serán tamponados por el bicarbonato plasmático. Como resultado, se detecta un exceso de protones por la reducción de este bicarbonato. El riñón es el encargado de recuperar el bicarbonato filtrado a nivel del túbulo proximal y de generarlo a nivel del túbulo distal, al eliminar H⁺ en forma de amonio.

La acidosis metabólica suele presentarse en fases avanzadas de la ERC, y debe ser tratada cuando el valor de bicarbonato sea inferior a 22 mmol/l.

1.1.5.6.- Malnutrición

La ERC puede llevar a alteraciones del estado nutricional por un déficit o exceso de nutrientes. Existen diversos motivos, como son la baja ingesta de alimentos (anorexia, restricciones dietéticas), la malabsorción y el aumento del catabolismo (uremia, acidosis metabólica)²². Las consecuencias de la malnutrición pueden ser directas (mala curación de heridas, retraso en la rehabilitación, susceptibilidad a infecciones, intolerancia hemodinámica a la diálisis, depresión, astenia) e indirectas (mayor morbilidad, aumento de estancias hospitalarias y del coste).

1.1.5.7.- Complicaciones asociadas a la iatrogenia

Un aspecto muy importante que hay que tener en cuenta en los enfermos renales es su historia farmacoterapéutica. El riñón interviene en el metabolismo y eliminación de muchos fármacos por filtración glomerular, secreción-reabsorción tubular activa y/o difusión pasiva. Por consiguiente, la ERC puede condicionar la concentración y acumulación de fármaco libre o metabolitos y generar toxicidad. Las complicaciones derivadas de la iatrogenia son de especial interés en los estadios 3-5, principalmente en la población anciana⁹.

Algunas recomendaciones para prevenir este problema son:

- Evitar la hiperpotasemia asociada a fármacos. Se debe prestar especial atención a la asociación de diuréticos ahorradores de potasio con fármacos que retengan potasio, como AINEs, ARA-II, IECAs o betabloqueantes). Se debe realizar una estrecha monitorización de los niveles séricos de potasio.
- Evitar pruebas diagnósticas con contrastes yodados y el uso innecesario de AINEs, por el deterioro de la función renal.
- Evitar el uso de fármacos nefrotóxicos.
- Ajustar los fármacos al FG, especialmente en el paciente diabético y en el anciano. Un ejemplo de estos fármacos son algunos antibióticos.
- Mantener una ingesta de líquidos suficiente, especialmente en pacientes de edad avanzada.

1.2.- TRATAMIENTO Y SOPORTE DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

1.2.1.- Objetivo del tratamiento de la ERC

El manejo terapéutico completo del paciente con ERC tiene los siguientes objetivos: tratar las causas reversibles de la ERC, prevenir o al menos enlentecer la progresión, tratar las complicaciones secundarias a la ERC e identificar con la suficiente antelación los pacientes candidatos a iniciar el proceso de diálisis para prepararlos convenientemente.

La ERC es una enfermedad progresiva, por lo que el principal objetivo del clínico es minimizar la velocidad del deterioro renal e identificar y corregir de forma precoz los factores de riesgo⁴².

Las medidas terapéuticas deben adaptarse al grado de ERC. Su manejo debe incluir¹:

- Una terapia específica basada en el diagnóstico.
- Evaluación y manejo de las comorbilidades.
- Reducción de la pérdida de función renal.

- Prevención y tratamiento de la ECV.
- Prevención y tratamiento de las complicaciones asociadas a la disminución de la función renal.
- Preparación para la terapia sustitutiva en caso de fallo renal o hepático.
- Reemplazamiento de la función renal mediante diálisis o trasplante si aparecen síntomas de uremia.

Se deben promover comportamientos de autocuidado por parte de los pacientes, con el fin de que tengan un conocimiento de su medicación (indicación, dosis, forma de administración, posibles reacciones adversas...) en todos los estadios de la ERC.

La revisión de la medicación debería hacerse en todas las visitas médicas¹:

- Ajuste de dosis según la función renal.
- Detección de potenciales efectos adversos o complicaciones debido al deterioro renal.
- Detección de interacciones farmacológicas.
- Monitorización terapéutica si es posible.

1.2.2.- Tratamiento de las complicaciones de la ERC

Uno de los primeros objetivos de la terapia en la ERC es controlar los factores de riesgo cardiovascular clásicos (HTA, dislipemia, DM y obesidad)⁹.

El riñón y el sistema cardiovascular están mutuamente interconectados, de forma que agravan la nefropatía y la ECV. Por ello, la actitud clínica debe ser la de utilizar medidas agresivas en las que se preste especial atención diagnóstica y terapéutica a la patología cardiovascular de estos pacientes³.

El control de la presión arterial es un punto clave para frenar la progresión de la enfermedad renal. Las guías KDOQI recomiendan en la ERC sin diabetes un valor máximo de 130/80 mmHg⁴³. En pacientes con poca proteinuria, o sin ella, las recomendaciones se encuentran entre 130-140/85-90 mmHg. De forma

general, los fármacos de primera elección para pacientes hipertensos con proteinuria son IECA y ARA-II, aunque debido a ciertos efectos adversos, como hiperpotasemia o deterioro renal, hay que manejarlos con especial precaución en los estadios avanzados de ERC.

Por otro lado, se ha visto que el desarrollo de anemia, además de afectar a la calidad de vida, puede influir en el riesgo cardiovascular del paciente. Por lo tanto, todos los pacientes con anemia secundaria a ERC deben ser evaluados para un posible tratamiento, independientemente de la enfermedad de base, comorbilidades o posibilidad de terapia renal sustitutiva⁴².

Una intervención temprana para corregir la anemia tiene un importante impacto en la progresión de la ERC y afecta a la morbimortalidad, tasas de hospitalización y calidad de vida. Los objetivos clave en el tratamiento de la anemia son incrementar la capacidad de ejercicio físico, mejorar la calidad de vida, mejorar la función cognitiva, mejorar la función sexual, reducir los requerimientos transfusionales, regresión/prevención de la hipertrofia del ventrículo izquierdo, prevenir la progresión de la enfermedad renal y reducir del riesgo de hospitalización y de mortalidad. Aquellos pacientes, para los que desde el principio estos objetivos sean inalcanzables, no se beneficiarán con el tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE). Los pacientes con más probabilidades de obtener un mayor beneficio a largo plazo en la corrección de la anemia son aquellos con ERC que están en prediálisis²⁵.

1.2.2.1.- Agentes estimulantes de la eritropoyesis

La introducción en la práctica clínica de los AEE supuso un cambio drástico en el manejo de la anemia asociada a ERC. En 1983 se consiguió la clonación del gen humano de la eritropoyetina⁴⁴. Este hallazgo llevó a la elaboración de la eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO), que en 1986 demostró por primera vez su eficacia en el tratamiento de la anemia en pacientes de con ERC en diálisis⁴⁵. Anteriormente, los pacientes dependientes de diálisis solían alcanzar niveles muy bajos de Hb, ya los únicos tratamientos utilizados eran las transfusiones sanguíneas, el folato, el hierro o los andrógenos.

Los potenciales beneficios asociados a los AEE son numerosos. Estos incluyen reducir las transfusiones sanguíneas y evitar un posible riesgo de sensibilización contra futuros trasplantes, sobrecarga de hierro, infecciones virales, y reacciones transfusionales; mejorar la calidad de vida; mejorar la función cognitiva y sexual; obtener beneficios cardiovasculares en términos de estructura, función, incidencia y prevalencia de la enfermedad y reducir el tiempo de hospitalización y la morbilidad²⁵.

1.2.2.1.1.- Clasificación de los AEE

Los AEE estimulan la producción de eritrocitos de forma directa o indirecta a través de los receptores de progenitores hematopoyéticos en la médula ósea. Actualmente, existen cuatro tipos de AEE, la epoetina alfa, epoetina beta, darbepoetina alfa y epoetina beta pegilada. La expiración de alguna de estas patentes de comercialización ha llevado al desarrollo de moléculas biosimilares. Recientemente, se han comercializado eritropoyetinas biosimilares como la epoetina zeta y la epoetina theta.

A continuación nos centraremos de forma más detallada en los cuatro tipos de AEE más utilizados en la actualidad:

► Epoetina alfa

Estructura

Es una glicoproteína sintetizada a través de tecnología de ADN recombinante con los mismos efectos biológicos que la eritropoyetina endógena. Tiene un peso molecular aparente entre 32.000 y 40.000 daltons. Se utilizan para su síntesis células de mamíferos en las que han sido introducidos genes que expresen la molécula de eritropoyetina humana⁴⁷. La fracción proteica de la molécula es aproximadamente del 58% y consta de 165 aminoácidos. Cuatro cadenas de carbohidratos están unidas mediante enlaces N-glucosídicos y un enlace O-glucosídico a la fracción de proteína. La epoetina α obtenida por tecnología genética es idéntica en su composición de aminoácidos y carbohidratos a la

eritropoyetina humana endógena que se ha aislado de la orina de pacientes anémicos²⁵.

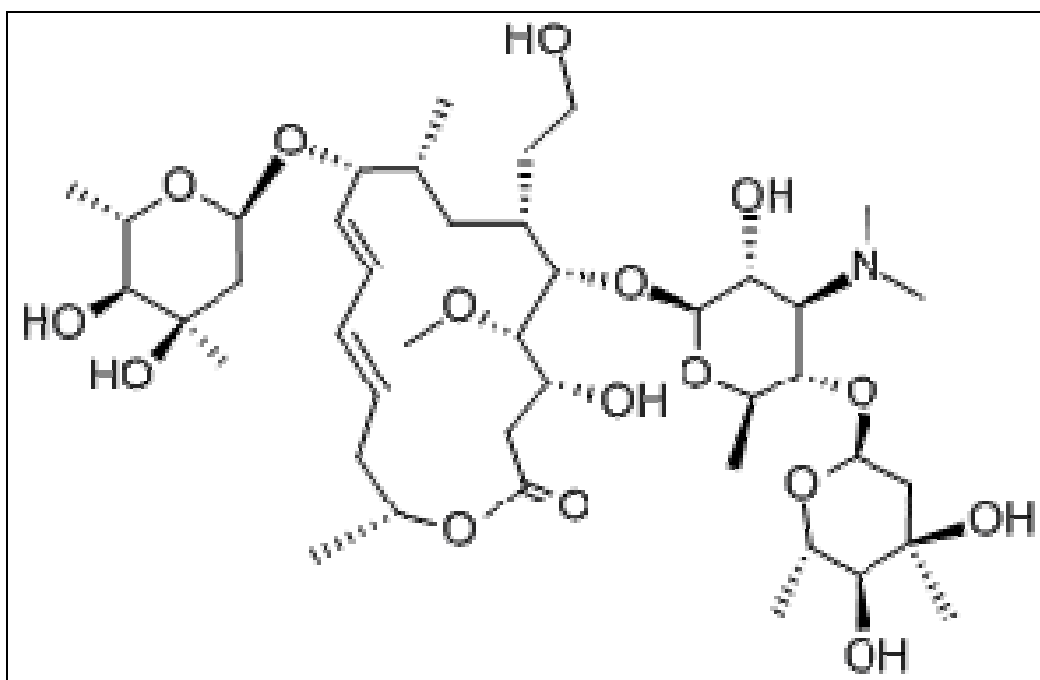


Figura 1.- Estructura molecular de epoetina α ⁴⁶.

Farmacocinética

- Vía intravenosa (IV): su semivida es aproximadamente de 5 horas en voluntarios sanos y de unas 9 horas en pacientes con ERC⁴⁷. Tras múltiples inyecciones de epoetina α , esta semivida disminuye hasta 4 y 5 horas, respectivamente.
- Vía subcutánea (SC): la vida media se estima en unas 24 horas. El pico de epoetina α es inferior al alcanzado por vía IV (unas 20 veces menor), y se alcanza a las 12-18 horas tras la administración⁴⁷. No hay acumulación, los niveles siguen siendo iguales 24 horas tras la primera inyección y 24 horas tras la última inyección. La biodisponibilidad de la administración SC es más baja que la IV. A las 48 horas de su administración se encuentran niveles séricos elevados de epoetina α , mientras que no es así tras la administración IV.

Dosis

Las dosis definidas para pacientes adultos en la ficha técnica son las siguientes⁴⁷:

- Pacientes en hemodiálisis:

- Fase de corrección:*

- 50 UI/kg 3 veces por semana. Cuando se requiera un ajuste de dosis, se deberá realizar en etapas de 25 UI/kg 3 veces por semana en intervalos de al menos 4 semanas hasta alcanzar el objetivo deseado.

- Fase de mantenimiento:*

- Ajuste de dosis con el fin de mantener niveles de Hb entre 10-12 g/dl. La dosis semanal total recomendada es de 75-300 UI/kg.

- Pacientes en diálisis peritoneal:

- Fase de corrección:*

- Dosis inicial de 50 UI/kg 2-3 veces por semana.

- Fase de mantenimiento:*

- Ajuste de dosis con el fin de mantener niveles de Hb entre 10-12 g/dl. La dosis recomendada es de 25-50 UI/kg 2-3 veces por semana.

- Pacientes no sometidos a diálisis:

- Fase de corrección:*

- Dosis inicial de 50 UI/kg 1-3 veces por semana. Cuando se requiera un ajuste de dosis, se deberá realizar en etapas de 25UI/kg 3 veces por semana hasta alcanzar el objetivo deseado.

- Fase de mantenimiento:*

- Ajuste de dosis con el fin de mantener niveles de Hb entre 10-12 g/dl. La dosis recomendada es de 17-33 UI/kg 3 veces por semana.

► Epoetina beta

Estructura

Su composición en aminoácidos y carbohidratos es idéntica a la eritropoyetina endógena humana²⁵. Su estructura es similar a la molécula de epoetina α , a excepción de la existencia de menos isoformas básicas en esta última.

Farmacocinética²⁵

- Vía intravenosa: su semivida calculada en voluntarios sanos y pacientes urémicos se encuentra entre 4 y 12 horas.
- Vía subcutánea: la vida media se estima entre 13 y 28 horas. El pico de epoetina β tras su administración en pacientes urémicos se alcanza entre 12-28 horas. La biodisponibilidad de la administración subcutánea es un 23-42% cuando se compara con la IV.

Dosis

Las dosis definidas para pacientes adultos en la ficha técnica son las siguientes⁴⁸:

○ Fase de corrección:

-Vía subcutánea:

La dosis inicial es de 20 UI/kg 3 veces por semana, que puede incrementarse cada 4 semanas en 20 UI/kg 3 veces por semana para alcanzar los niveles de Hb requeridos.

-Vía intravenosa:

La dosis inicial es de 40 UI/kg 3 veces por semana, que puede incrementarse cada 4 semanas a 80 UI/kg 3 veces por semana, y si son necesarios incrementos superiores serán de 20 UI/kg 3 veces por semana, con intervalos mensuales.

Por ambas vías, la dosis máxima no debe superar 720 UI/kg/semana.

- Fase de mantenimiento:

Para mantener el nivel de Hb entre 10 y 12 g/dl, la dosis es inicialmente reducida a la mitad de la previamente administrada. Posteriormente se ajustará a intervalos de una o dos semanas.

► Darbepoetina alfa

Estructura

La darbepoetina α es un AEE estrechamente relacionado con la estructura de la eritropoyetina. Estimula la eritropoyesis por el mismo mecanismo que la hormona endógena. Es una proteína de 165 aminoácidos, sintetizada por tecnología de ADN recombinante, que difiere de la eritropoyetina humana recombinante en que contiene 5 cadenas de azúcares unidos a N, mientras que las eritropoyetinas humanas recombinantes (rHuEPO) tienen tres⁵⁰. Los dos enlaces adicionales N-glucosídicos son el resultado de sustituciones en el esqueleto del péptido de la eritropoyetina, y son indistinguibles molecularmente de los de la hormona endógena.

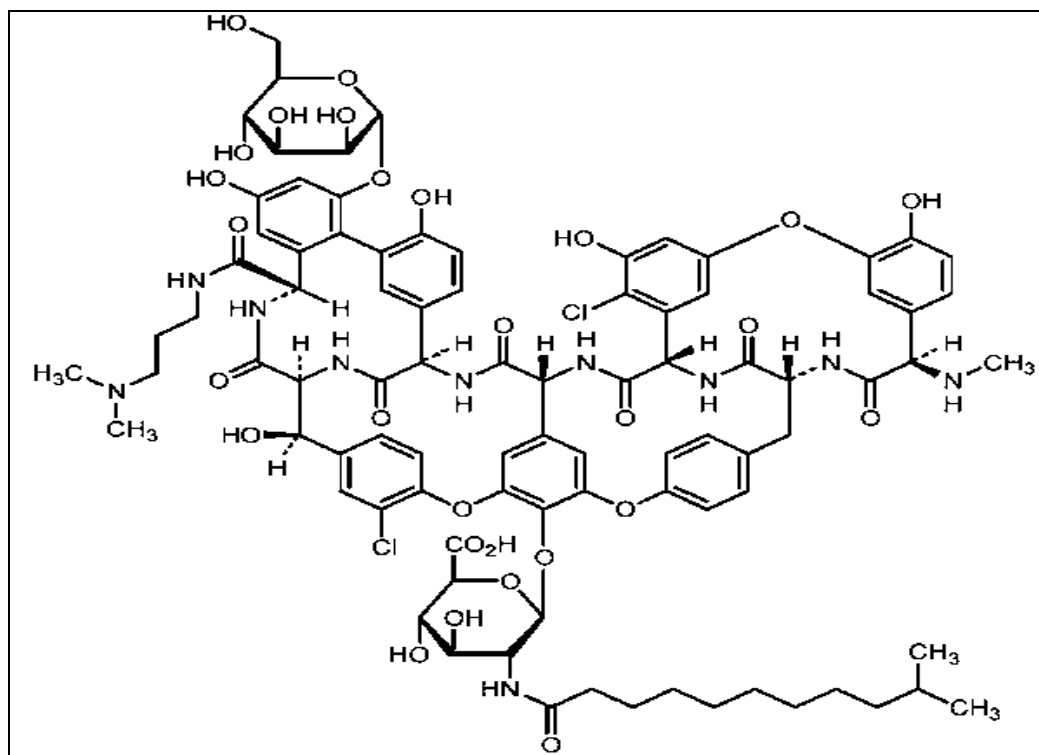


Figura 2.- Estructura molecular de darbepoetina α ⁴⁹.

Farmacocinética

Debido a su mayor contenido en carbohidratos, los niveles de darbepoetina α en la circulación permanecen por encima de la concentración mínima necesaria para estimular la eritropoyesis durante más tiempo que la dosis molar equivalente de rHuEPO, permitiendo que darbepoetina α se administre con menos frecuencia para obtener la misma respuesta biológica⁵⁰.

La semivida terminal de darbepoetina α es de 21 horas por vía IV. La biodisponibilidad es del 37% por vía SC. La semivida terminal de darbepoetina α administrada por vía SC mensualmente a dosis de 0,6 y 2,1 mcg/kg fue de 73 horas. La semivida terminal de darbepoetina α administrada por vía SC es superior a la semivida terminal en la administración IV, esto es debido a la cinética de absorción SC⁵⁰.

Dosis

Las dosis definidas para pacientes adultos en la ficha técnica son las siguientes⁵⁰:

- Fase de corrección:

La dosis inicial es de 0,45 mcg/kg/semana. En pacientes no sometidos a diálisis se puede administrar 0,75 mcg/kg/2 semanas por vía SC. Si en 4 semanas no se consigue un aumento de Hb de 1 g/dl, la dosis se aumentará un 25%. No se debe aumentar con una frecuencia superior a 4 semanas.

Si el aumento de Hb es mayor a 2 g/dl en 4 semanas, la dosis se reducirá un 25%. Si la Hb >12 g/dl, se deberá evaluar la necesidad de reducir la dosis.

- Fase de mantenimiento:

Se puede administrar como inyección única una vez cada semana o cada 2 semanas. Los pacientes en diálisis que cambien de la administración de darbepoetina α una vez por semana a una vez cada dos semanas, deberán recibir inicialmente una dosis equivalente al doble de la dosis semanal previa. En pacientes no

sometidos a diálisis, una vez los niveles de Hb se han alcanzado con una pauta de administración de una vez cada 2 semanas, puede utilizarse de forma mensual, utilizando una dosis inicial igual al doble de la dosis previa que se administraba cada dos semanas.

Si el aumento de Hb es mayor a 2 g/dl en 4 semanas, la dosis se reducirá un 25%. Si la Hb >12 g/dl se deberá evaluar la necesidad de reducir la dosis.

► Epoetina beta pegilada

Estructura

La metoxi-polietilenglicol epoetina beta, también conocida como CERA (*continuous erythropoiesis receptor activator*), es un activador continuo del receptor de la eritropoyetina que presenta una actividad diferente a nivel del receptor en comparación con la eritropoyetina⁵². Se caracteriza por una asociación más lenta y una disociación más rápida del receptor, una reducción de la actividad específica *in vitro* y un aumento en la actividad *in vivo*, así como un aumento de la semivida. La masa molecular media es de aproximadamente 60 kDaltons, de la que el componente proteínico más el componente glucídico representan aproximadamente 31 kDaltons.

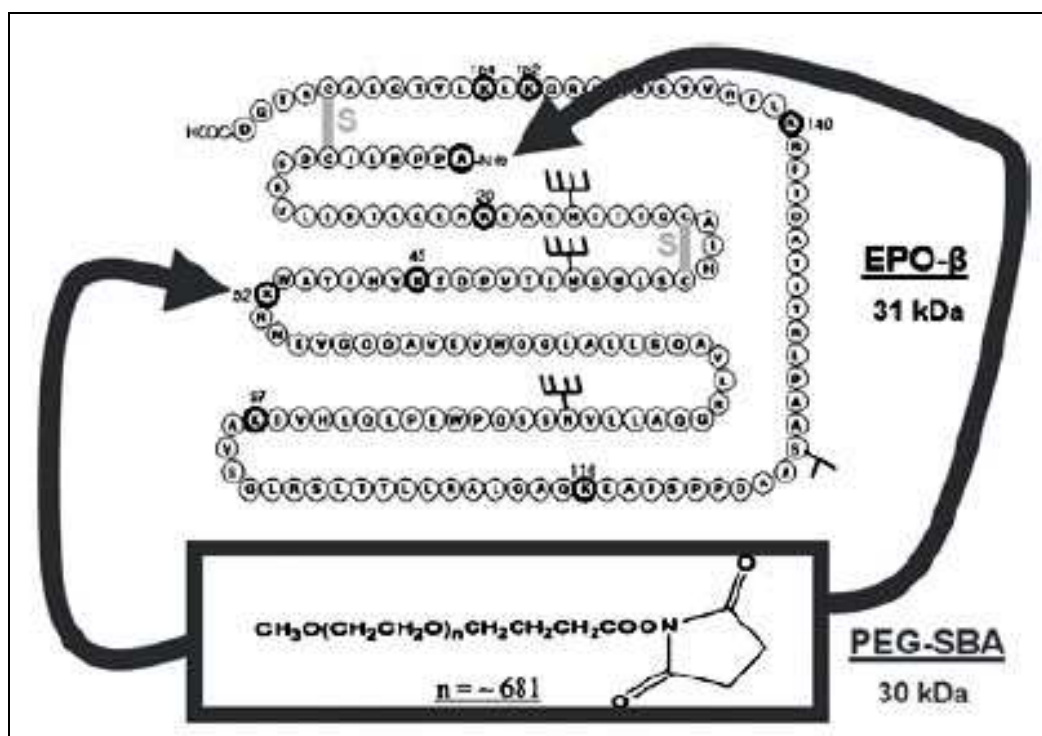


Figura 3.- Estructura molecular de CERA⁵¹.

Farmacocinética

Las concentraciones séricas máximas de CERA en pacientes no dializados se alcanzan a las 95 horas después de la administración SC⁵², con una biodisponibilidad absoluta del 54%. La semivida de eliminación terminal hallada en estudios farmacocinéticos es de 142 horas en los pacientes con ERC no dializados.

Las concentraciones séricas máximas de CERA en pacientes dializados se alcanzan a las 72 horas tras su administración SC, con una biodisponibilidad absoluta del 62%⁵². La semivida de eliminación terminal observada fue 139 horas, en los pacientes con ERC dializados.

Dosis

Las dosis definidas para pacientes adultos en la ficha técnica son las siguientes⁵²:

- Pacientes no tratados previamente con otros AEE:

La dosis inicial recomendada es 1,2 mcg/kg/mes ó 0,6 mcg/kg/2 semanas. La dosis anterior se puede aumentar en un 25% si el

aumento de Hb es inferior a 1,0 g/dl durante un mes. Posteriormente, se pueden realizar ajustes del 25% a intervalos mensuales hasta alcanzar el nivel de Hb deseado. Si el aumento de Hb es mayor a 2 g/dl en un mes, o si la Hb ha alcanzado 12 g/dl, la dosis se reducirá en un 25%. Tras la interrupción de la dosis, se espera una disminución de la Hb de 0,35 g/dl a la semana aproximadamente. Los ajustes posológicos no se deben efectuar con una frecuencia mayor a la mensual.

○ Pacientes tratados previamente con otros AEE:

Cualquier AEE puede intercambiarse por la administración mensual de CERA según las equivalencias definidas en la tabla 4⁵².

Tabla 4.- Dosis equipotentes de CERA en el intercambio con otros AEE.

Dosis semanal previa de darbepoetina α por vía IV o SC (mcg/semana)	Dosis semanal previa de epoetina α/β por vía IV o SC (UI/semana)	Dosis mensual de CERA por vía IV o SC (mcg/mes)
<40	<8.000	120
40-80	8.000-16.000	200
>80	>16.000	360

AEE: agentes estimulantes de la eritropoyesis; IV: intravenosa; SC: subcutánea.

Posteriormente se pueden realizar ajustes del 25% a intervalos mensuales hasta alcanzar el nivel de Hb deseado. Si el aumento de Hb es mayor a 2 g/dl en un mes, o si la Hb ha alcanzado 12 g/dl, la dosis se reducirá en un 25%. Tras la interrupción de la dosis, se espera una disminución de Hb de 0,35 g/dl a la semana aproximadamente. Los ajustes posológicos no se deben efectuar con una frecuencia mayor que la mensual.

1.2.2.1.2.- Objetivo terapéutico de los AEE

El uso de AEE debería ser considerado en pacientes con anemia por ERC cuando los niveles de Hb sean menores o iguales a 11 g/dl (ó 10 g/dl para menores de 2 años)²⁵, con el fin de buscar un beneficio en términos de calidad de vida. Para alcanzar la efectividad deseada de estos fármacos, su manejo debe incluir una serie de consideraciones:

- Continuidad en el suministro del fármaco.
- Flexibilidad en la dispensación y administración.
- Estilo de vida y preferencias del paciente.
- Coste de la terapia.
- Revisiones regulares con el fin de detectar necesidades de modificación de la terapia.

La edad por sí sola no debería ser determinante para el uso de AEE. Se deben tener en cuenta comorbilidades, síntomas y preferencias del paciente.

Uno de los objetivos históricos del tratamiento con AEE ha sido el de intentar normalizar los niveles de Hb en el paciente con anemia secundaria a ERC. Con el tiempo, los límites de estos rangos han ido disminuyendo. Ya en la guía NICE: *Anemia management in chronic kidney disease*²⁵, el objetivo del tratamiento con AEE es mantener niveles estables de Hb entre 10,5-12,5 g/d, y recomiendan ajustes de tratamiento con Hb >12,0 g/dl ó <11,0 g/dl. Sin embargo, la publicación de tres importantes estudios (estudio CHOIR⁵³, estudio CREATE⁵⁴ y estudio TREAT⁵⁵) supuso un cambio de concepto en el objetivo del tratamiento con estos fármacos, donde se vio que intentar normalizar la concentración de Hb tenía un cociente beneficio/riesgo desfavorable. Así, la *European Agency Medicines* (EMA) recomendó como objetivo terapéutico mantener unos niveles de Hb entre 10-12 g/dl⁵⁶, recomendación que fue incorporada en las respectivas fichas técnicas^{47,48,50,52}.

1.2.2.1.3.- Ajuste de dosis de los AEE

Los ajustes de dosis de los AEE se realizan para intentar mantener los niveles de Hb dentro de los límites recomendados. Durante el tratamiento con AEE, los valores de Hb pueden variar ampliamente dependiendo del paciente. Los factores que pueden influir en esta variación son: la modificación en las dosis del AEE, tratamiento con hierro exógeno, enfermedades (especialmente infecciones y procesos inflamatorios) y la hospitalización⁵⁷. Aquellos pacientes que presentan mayores fluctuaciones en los niveles de Hb han mostrado ser más sensibles a la respuesta a AEE.

Se debe hacer un seguimiento de la respuesta de los niveles de Hb y, en general, es necesario una intervención cuando dos determinaciones consecutivas se salgan de rango, o si existe una variación de Hb superior a 1 g/dl/mes²⁵.

Los factores que más influyen en la prescripción de la dosis y de la frecuencia de administración de los AEE son los depósitos de hierro y la presencia o ausencia de inflamación²⁵. Los ajustes de dosis también están influidos por:

- Los niveles de Hb del paciente.
- La tasa observada de cambio de niveles de Hb.
- Respuesta individual a AEE.

1.2.2.1.4.- Vía de administración de los AEE

La vía subcutánea presenta una mayor comodidad gracias a la autoadministración de los pacientes, evitando parte de las complicaciones asociadas a la administración intravenosa, como las punciones venosas repetidas que puedan influir en futuros accesos vasculares para hemodiálisis.

Los pacientes en hemodiálisis pueden recibir fácilmente una administración IV, por lo que ambas vías son adecuadas para ellos. La vía IV es más inconveniente para pacientes en prediálisis, diálisis peritoneal y trasplantados.

Por lo tanto, en pacientes en HD en los que el acceso vascular está fácilmente disponible, es preferible la administración por vía IV. En el resto de pacientes, si el acceso vascular no está fácilmente disponible se recomienda la vía SC.

1.2.2.1.5.- Efectos adversos de los AEE

En pacientes con ERC, el efecto adverso más frecuente durante el tratamiento con AEE es un incremento dosis-dependiente de la presión sanguínea o el empeoramiento de una hipertensión ya existente, especialmente en casos de aumento rápido del hematocrito. Se debe realizar un control de la presión sanguínea, especialmente al inicio del tratamiento^{47,48,50,52}. No se debe iniciar tratamiento con AEE si la presión arterial se encuentra elevada, y si esta elevación se produce durante el tratamiento ya instaurado, se debería iniciar tratamiento farmacológico de manera urgente²⁵.

En pacientes con ERC, los niveles de hemoglobina superiores a 12 g/dl pueden estar asociados con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares, incluyendo la muerte⁴⁷.

Entre los efectos adversos más frecuentes se encuentran: náuseas, vómitos, síndrome pseudogripal, cefalea, exantema y dolor en el punto de administración^{47,48,50,52}. Otras reacciones adversas graves comprenden trombosis arterial y venosa y embolismo (incluyendo algunos con desenlaces mortales), tales como trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, trombosis arterial (incluyendo infarto de miocardio e isquemia miocárdica), trombosis retiniana y trombosis en el *shunt* (incluyendo el equipo de diálisis). Adicionalmente, se han notificado accidentes cerebrovasculares (incluyendo infarto cerebral y hemorragia cerebral) y accidentes isquémicos transitorios. En pacientes con presión sanguínea previa normal o baja, han ocurrido también crisis hipertensivas con encefalopatía y convulsiones, que requirieron atención inmediata.

La anemia pura de células rojas es un efecto adverso muy poco frecuente, pero muy grave. Se caracteriza por la una ausencia casi completa de progenitores

eritropoyéticos, mientras que la médula ósea es normal. Durante el tratamiento con AEE, el paciente puede desarrollar anticuerpos anti-eritropoyetina, que pueden dar reacciones cruzadas con su eritropoyetina endógena residual, llevando a la aparición de este tipo de anemia⁵⁸.

En pacientes tratados con AEE se debería sospechar de anemia pura de células rojas cuando durante más de 4 semanas presenten las siguientes características:

- Reducción rápida en los niveles de Hb (0,5-1,0 g/dl/semana) a pesar de la terapia con AEE, o que requieran transfusiones sanguíneas para mantener estos niveles de Hb.
- Recuento normal de leucocitos y plaquetas.
- Recuento de reticulocitos $<10 \times 10^9/l$.

El diagnóstico definitivo se puede realizar mediante la determinación de anticuerpos anti-eritropoyetina. En caso de confirmación de la reacción adversa, el AEE debe ser suspendido y el paciente debe ser remitido al Servicio de Hematología, donde se debería considerar una terapia con inmunosupresores y la administración de transfusiones sanguíneas.

1.2.2.1.6.- Resistencia a los AEE

El objetivo del tratamiento de la anemia con AEE es mantener los niveles de hemoglobina dentro de un rango deseado. La relación entre los niveles de Hb y la dosis de AEE nos proporciona el Índice de Resistencia a Eritropoyetina (IRE), que se define como la dosis semanal de AEE (UI/kg para epoetina α/β o mcg/kg para darbepoetina α o CERA) dividido entre la concentración de Hb (g/dl)⁵⁹.

La eritropoyesis tiene lugar en la médula ósea, donde la eritropoyetina endógena o exógena actúa sobre los precursores eritoides, que son transformados en reticulocitos para después pasar a ser eritrocitos maduros. En este proceso participan citoquinas como IL-3, IL-12, IGF-1 y el factor estimulantes de colonias de granulocitos-monocitos, que estimulan la proliferación; mientras que otras como IL-1, IL-6, TNF- α e IFN- γ bloquean este proceso⁶⁰. Estas últimas citoquinas también pueden estar implicadas en

procesos como la inflamación, infección o neoplasia, y todas estas situaciones pueden dar lugar a una resistencia a la eritropoyesis⁶¹.

El tiempo y la magnitud de la respuesta de la médula ósea frente al estímulo de AEE pueden variar, según los pacientes, entre unas semanas y unos meses. En lo referente a la resistencia a AEE, es importante distinguir entre una resistencia real, una falta de respuesta de la médula ósea a los AEE, o una resistencia aparente, donde el incremento de la destrucción de eritrocitos contrarresta el aumento de su producción por el estímulo de los AEE²⁵. También es importante definir el umbral de dosis de AEE a partir del cual se define la resistencia. Existen pacientes que no responden al tratamiento con AEE, en los que no se consigue elevar los niveles de Hb, o en los que la elevación es insuficiente. Si esta respuesta inadecuada persiste, se dice que estos pacientes presentan resistencia o hiporrespuesta a AEE. Se puede sospechar una hiporrespuesta cuando no se alcanzan niveles de Hb de 11 g/dl con dosis de epoetina α/β >300 UI/kg/semana SC o con dosis de darbepoetina α >1,5 mcg/kg/semana SC o IV⁶². Esta falta de respuesta suele ser parcial, por lo que un incremento de dosis normalmente permite alcanzar los niveles del Hb recomendados. No obstante, siempre se deben evaluar y tratar, si es posible, las causas relacionadas con esta resistencia al tratamiento.

Causas relacionadas con la resistencia a AEE

Las causas más comunes de una respuesta incompleta a AEE son el déficit de hierro, absoluto o funcional, y los procesos inflamatorios⁶³. A continuación se detallan las distintas situaciones que deberían ser investigadas en un paciente que presente resistencia a AEE:

1. Déficit funcional de hierro

Es la principal causa de una respuesta inadecuada al tratamiento con AEE⁶³. Un aumento en la síntesis de Hb lleva consigo un incremento en las necesidades de hierro, siendo de especial interés en pacientes tratados con AEE, donde las necesidades de hierro se ven aumentadas.

2. Infección/inflamación

Una amplia variedad de situaciones pueden alterar la respuesta a AEE, como son accesos infectados, inflamación quirúrgica, tuberculosis, lupus eritematoso sistémico, rechazo de aloinjertos, SIDA...

Algunas citocinas mediadoras de inflamación pueden influir en la temprana maduración de los precursores eritroides en la médula ósea, como IL-1, IL-6, Factor de Necrosis Tumoral o interferon, induciendo la apoptosis de estos progenitores eritroides y, al estimular la producción de hepcidina, disminuyen la disponibilidad del hierro por parte de las células intestinales y del sistema reticuloendotelial, lo que potencia la anemia y la reducción de la respuesta a AEE⁶³. El aumento de dosis de AEE puede permitir obtener los niveles deseados de Hb. La hipótesis es que los AEE por sí mismos podrían llevar a una reducción de concentraciones plasmáticas de TNF- α y a un incremento de IL-10. Además, en situación de inflamación las concentraciones de ferritina sérica pueden estar elevadas^{57,64,65}, lo que puede llevar a los clínicos a no usar suplementos de hierro.

Las guías europeas de Buena Práctica recomiendan valorar este estado inflamatorio mediante las concentraciones plasmáticas de proteína C reactiva (PCR)⁶³.

Está descrito que en pacientes con enfermedad periodontal y VIH puede incrementarse la resistencia a eritropoyetina como consecuencia de un proceso inflamatorio subyacente⁶⁶.

3. Malnutrición y déficit de vitaminas

La albúmina es un marcador nutricional de la proteína visceral. Un déficit en proteína visceral puede afectar negativamente a la formación de eritrocitos, así como al transporte, almacenamiento y utilización del hierro⁶⁷. El proceso de malnutrición está íntimamente ligado con la inflamación. La albúmina también es un marcador de inflamación, considerado como reactante negativo de fase aguda.

Existe una asociación directa entre malnutrición, evaluada por los niveles séricos de albúmina, y la resistencia a AEE^{63,66}. También está claramente demostrada la relación entre el déficit de vitamina B12 y de ácido fólico (vitaminas hidrosolubles, y por tanto, dializables) y la aparición de anemias macrocíticas y desarrollo de resistencia a los AEE^{63,68}.

4. Pérdidas crónicas de sangre

Se deben sospechar pérdidas de sangre en pacientes que requieran un incremento de dosis de AEE para mantener la Hb estable, o si estos niveles disminuyen o no se consiguen alcanzar unos depósitos óptimos de hierro a pesar de su administración IV⁶³. El procedimiento de HD está asociado con pérdidas de sangre por los frecuentes análisis realizados, sangrados gastrointestinales, pérdidas residuales de sangre en el dializador y en las líneas del circuito de diálisis o por la frecuente coagulación del dializador.

5. Diálisis inadecuada

Aunque la diálisis puede eliminar las toxinas urémicas asociadas con la inflamación, hay evidencias de que la cantidad de diálisis puede jugar un papel importante en la respuesta a AEE⁶⁶. Una cantidad inadecuada de diálisis o el uso de membranas bioincompatibles puede llevar a resistencias a AEE⁶³. Además, la HD se asocia con una reducción de la absorción intestinal del hierro.

Se ha discutido la relación entre la pureza del agua de diálisis y la dosis de AEE. Elevados niveles de cloramina (formada por la combinación del cloro libre y el gas amoníaco) se asocian con la necesidad de dosis más altas de la AEE en pacientes en hemodiálisis⁶⁹. La guía NICE: *Anemia management in chronic kidney disease* concluye que las Unidades de Diálisis deberían considerar el uso de filtros de carbón activo²⁵. No obstante, hay que sopesar el beneficio obtenido por la reducción de niveles de cloramina con el riesgo de infección de los filtros de carbón activo.

6. Hiperparatiroidismo

La fibrosis medular inducida por el hiperparatiroidismo puede ser una de las causas por la que los pacientes con elevados niveles de PTH presenten una menor respuesta a AEE, especialmente en presencia de osteitis fibrosa histológica⁷⁰. El tratamiento de elección sería el uso de formas activas de vitamina D o una paratiroidectomía⁶³.

7. Insuficiencia cardiaca

Se ha observado una relación entre la insuficiencia cardiaca y el aumento en la resistencia a eritropoyetina, posiblemente debido al proceso inflamatorio que tiene lugar⁶⁶. En la IC descompensada se produce un incremento de determinadas citoquinas proinflamatorias (TNF α , IL-4, IL-6 e IL-8), debido al estrés del miocardio o pericardio, que llevan a la activación de monocitos. Además, elevados niveles de aldosterona y angiotensina-II pueden inducir un estrés oxidativo y la activación de la cascada inflamatoria. Por otro lado, se ha visto que las citoquinas proinflamatorias se encuentran elevadas en pacientes edematosos con IC cuando se comparan con aquellos de IC eurolémica.

8. Hemólisis

La destrucción de eritrocitos por causas mecánicas, inmunológicas o por desórdenes en su desarrollo se ha asociado con resistencia a AEE⁷¹.

9. Tratamientos concomitantes

El tratamiento con inhibidores del eje renina-angiotensina ha demostrado que puede influir en el índice de resistencia a eritropoyetina⁷². Este efecto se ha observado tanto en pacientes con AEE, que precisarían dosis superiores, como en aquellos que desarrollan la anemia tras la introducción de IECA o ARA-II. El mecanismo no se conoce con claridad, aunque sí se sabe que la angiotensina II regula los niveles circulantes de eritropoyetina, independientemente de presentar ERC, y que la activación del sistema renina-angiotensina aumenta los niveles de esta molécula. Por lo tanto, el uso de inhibidores de este sistema reducirá los niveles endógenos de eritropoyetina, empeorará la anemia y aumentará los requerimientos de eritropoyetina exógena⁷³. No obstante, la

influencia de IECA y ARA-II en estos fenómenos de resistencia es aún controvertida.

10. Intoxicación por aluminio

Una intoxicación por aluminio podría dar como resultado una anemia microcítica e hipocrómica⁶⁶. La principal fuente de toxicidad por aluminio en estos pacientes es el uso de quelantes de fósforo con aluminio, cuya absorción intestinal se puede ver aumentada por un déficit de hierro. El aluminio unido a la transferrina participa en la inhibición del crecimiento de las colonias eritroides. El tratamiento con desferoxamina ha mostrado mejoras en la anemia de pacientes intoxicados por aluminio⁶⁶.

11. Hemoglobinopatías

La eritropoyesis en pacientes con anemia de células falciformes está relacionada con el balance entre citocinas inhibitoras y estimuladoras. Este balance depende de los niveles de Hb fetal⁶⁶. Se han asociado niveles bajos de Hb fetal con una mayor resistencia a AEE.

12. Injertos renales o prótesis arteriovenosas no funcionantes

Muchos pacientes sometidos a trasplante renal vuelven a desarrollar insuficiencia renal, lo que les puede llevar a la inclusión de nuevo en programas de HD. En general, se ha observado que estos pacientes presentan unos valores inferiores de albúmina y Hb y unos parámetros inflamatorios superiores respecto a los pacientes que iniciaban HD sin injerto renal⁷⁴. La presencia de un injerto renal no funcionante se relaciona con un incremento en el IRE. De ahí, que la nefrectomía debe ser considerada una opción de tratamiento para los pacientes con trasplantes renales fallidos, especialmente si presentan signos y síntomas de estado inflamatorio crónico.

La existencia de infecciones ocultas asociadas a prótesis arteriovenosas no funcionantes se ha relacionado con un incremento del IRE y del estado inflamatorio crónico en paciente en HD⁷⁵. Se ha observado una mejora en los parámetros inflamatorios una vez se han retirado estas prótesis.

1.2.2.2.- Monitorización de los niveles de hemoglobina

El rango de Hb óptimo es aquel que confiere un mayor beneficio y un menor número de reacciones adversas.

Los principales factores que intervienen en el manejo de la anemia en la ERC son los AEE y los suplementos de hierro. Existe una variabilidad interindividual en la respuesta a los mismos. El tiempo de reacción de la médula ósea a la estimulación por los AEE puede variar entre semanas y meses según los pacientes. Se requiere entre 1 y 2 meses para inducir la producción de eritrocitos²⁵.

La monitorización de los niveles de Hb en pacientes tratados con AEE se recomienda cada 2-4 semanas en el periodo de inducción y cada 1-3 meses en el periodo de mantenimiento²⁵.

1.2.2.3.- Depósitos de hierro

Antes del descubrimiento de los AEE como parte de la terapia de la anemia por ERC, los pacientes recibían frecuentes transfusiones. Una de sus consecuencias era la acumulación del hierro, pudiéndose alcanzar niveles de ferritina entre 1.500-5.000 mcg/l. Con la aparición de los AEE este hierro se movilizó rápidamente y como consecuencia bajaron los niveles medios de ferritina²⁵.

El hierro es casi completamente reciclado y las pérdidas son aproximadamente de 1 mg/día. Su deficiencia se debe a un balance negativo por pérdidas de sangre (normalmente gastrointestinales o menstruales) o por una ingesta inadecuada (normalmente por baja ingesta o por alteraciones en su absorción). Pacientes con ERC son particularmente susceptibles a pérdidas de sangre, por las muestras obtenidas para las analíticas y por la hemodiálisis. Todo ello, puede llevar a unos requerimientos extras de hierro de 3.000 mg/año. En los tres primeros meses tras el inicio del tratamiento con AEE en un paciente en

HD se estima que requiere 1.000 mg de hierro extra para garantizar una eritropoyesis eficaz⁷⁶.

El manejo adecuado de la anemia requiere un balance apropiado entre la estimulación de la eritropoyesis y la provisión de hierro para garantizar una óptima formación de Hb.

1.2.2.3.1.- Evaluación del hierro en el organismo

Antes de iniciar el tratamiento con AEE debe medirse el balance de hierro del individuo. Para ello, los depósitos y disponibilidad del hierro se evalúan en función de los siguientes parámetros:

- Ferritina sérica

La ferritina es una proteína intracelular que actúa como depósito del hierro en el organismo. El nivel sérico de ferritina está directamente relacionado con el hierro almacenado. El rango de concentración sérica en la población sana oscila entre 20-300 mcg/L. Sin embargo, pacientes que reciben AEE deben mantener niveles de ferritina entre 100-500 mcg/L tanto para diálisis como para prediálisis²⁵. Se sabe que en casos de inflamación, hepatopatía o tumor, puede existir una elevada concentración de ferritina sin relación con los depósitos de hierro⁶⁵.

- Índice de saturación de la transferrina

El IST mide la capacidad total de unión del hierro. Los valores normales del IST oscilan entre 20-45%. En pacientes con ERC siempre se requerirán valores superiores al 20%, a menos que la ferritina sérica sea mayor a 800 mcg/L²⁵.

- Concentración de hemoglobina en los hematíes

La concentración de Hb en los hematíes es otro parámetro utilizado para medir la capacidad funcional del hierro. La anemia en la ERC se caracteriza por ser normocrómica y normocítica. Cambios hacia eritrocitos hipocrómicos y microcíticos sugieren déficit de hierro, toxicidad por

aluminio y, en menor medida, talasemia. Un porcentaje de hematíes hipocrómicos (%HH) <2,5% se considera normal, entre 2,5-10% indeterminado y >10% indicativo de un déficit funcional de hierro⁴². Sin embargo, esta determinación no se realiza en todos los centros, por lo que el IST es considerado la medida de referencia para determinar la funcionalidad del hierro.

1.2.2.3.2.- Suplementos exógenos de hierro

El déficit de hierro, además de ser la causa más común de anemia, es el principal factor que influye en la resistencia a AEE, ya que son necesarios unos aportes adecuados para garantizar una eritropoyesis eficaz⁷⁷. En la práctica clínica, la administración de hierro es un tratamiento coadyuvante esencial para los pacientes en HD para asegurar unos depósitos de hierro adecuados antes de iniciar el tratamiento con AEE. En un porcentaje importante de pacientes en prediálisis, y algunos de diálisis peritoneal, el hierro exógeno podría usarse como tratamiento primario de la anemia, para alcanzar unos niveles deseados de Hb sin recurrir a los AEE²⁵.

En el mercado existen distintas presentaciones de hierro oral e intravenoso:

- Suplementos de hierro oral: Se administran en forma de sales (fumarato, sulfato o gluconato). Su absorción se realiza en el duodeno y yeyuno proximal y los alimentos pueden interferir en la misma, por lo que se recomienda su administración en ayunas. Esta absorción suele estar disminuida en pacientes con ERC, ya que parece que la eritropoyetina está implicada en su absorción⁷⁸.

El contenido en hierro ferroso de estas preparaciones orales suele estar relacionado directamente con la aparición de efectos adversos gastrointestinales (estreñimiento, diarrea, náuseas, vómitos y dispepsia)²⁵. Por todo ello, la ferroterapia oral puede resultar insuficiente para cubrir las necesidades de los pacientes en tratamiento con AEE.

- Suplementos de hierro intravenoso: Se administra en forma de sales (sacarosa o carboximaltosa). Es la vía de administración de elección en pacientes en hemodiálisis. En pacientes en prediálisis y diálisis peritoneal, en primer lugar, se recomienda la vía oral. Sin embargo, las dificultades que suelen producirse en su absorción y en la obtención de los niveles de Hb deseados suelen llevar al uso de la vía intravenosa. Los efectos adversos en la terapia intravenosa normalmente están relacionados con la dosis y con la velocidad de infusión. Se pueden presentar: náuseas, vómitos, dolor abdominal, enrojecimiento facial, reacciones anafilácticas, disnea, entumecimiento, fiebre, urticaria, erupciones, artralgia, mialgia, visión borrosa, dolor en el lugar de inyección, flebitis, diarrea, arritmias, hipotensión, dolor en el pecho, convulsiones, temblores, mareos, fatiga y sudoración²⁵.

1.2.2.3.3.- Monitorización de los niveles de hierro

El seguimiento de los depósitos de hierro debe estar dirigido a asegurar que los pacientes tratados con AEE mantengan unos niveles que garanticen la máxima eficacia de la eritropoyesis. La frecuencia de monitorización debe tener en cuenta la etapa de tratamiento de la anemia (fase de corrección o de mantenimiento), la frecuencia de administración del hierro, el estadio de la ERC, el tipo de tratamiento renal sustitutivo (por ejemplo, en HD se puede perder hierro en el propio proceso), las situaciones clínicas que puedan llevar a una pérdida de hierro (hemorragias, cirugías...) o a una interpretación errónea de los valores de hierro (infecciones, inflamación), los estados pre-existentes de sobrecarga de hierro y la disponibilidad del paciente.

El tiempo mínimo durante el que se deben evaluar los depósitos de hierro tras una administración intravenosa será de una semana²⁵.

1.2.2.3.4.- Toxicidad del hierro

El hierro es crucial para la supervivencia y necesario para la eritropoyesis y producción adecuada de energía a través de la fosforilación oxidativa. Sin embargo, un exceso de hierro puede ser perjudicial, debido a su capacidad

oxidativa cuando no está unido a la transferrina. La mayoría del hierro, que no circula como Hb, es secuestrado en forma de ferritina o hemosiderina en los macrófagos del sistema retículo endotelial²⁵. Las moléculas que contienen hierro tienden a ser de gran tamaño, con un núcleo central donde se aísla el átomo de hierro a través de una envoltura proteica.

Se sabe que ante una sobrecarga de hierro, como en la hemocromatosis, donde los niveles de ferritina pueden incrementarse por encima de 10.000 mcg/l, los niveles de hierro libre son difícilmente manejables y se puede producir toxicidad.

El debate se centra en la potencial toxicidad del hierro en pacientes con anemia por ERC, ya que puede llevar a un aumento en el número de complicaciones infecciosas y cardiovasculares, debido al estrés oxidativo²⁵. *In vitro*, los preparados de hierro favorecen el crecimiento de bacterias, inducen la disfunción de leucocitos, la inhibición de la fagocitosis, la producción de especies reactivas de oxígeno, el aumento de estrés oxidativo, incluso a muy altas dosis, pueden favorecer la peroxidación lipídica y la muerte celular. Estas observaciones podrían traducirse en efectos adversos *in vivo* como infección y problemas cardiovasculares.

1.2.2.4.- Tratamientos coadyuvantes de la anemia en la ERC

No existen evidencias suficientes de la necesidad del uso rutinario de tratamientos coadyuvantes⁴². No obstante, se puede recomendar el uso de tratamientos en determinadas situaciones.

1.2.2.4.1.- Suplementos nutricionales

Las vitaminas son cofactores esenciales que regulan las vías metabólicas de lípidos, proteínas e hidratos de carbono. El medio ambiente urémico es el responsable de alteraciones significativas en niveles séricos, reservas corporales y funciones de muchas proteínas²⁵. Entre las razones que apoyan la suplementación vitamínica se encuentran: restricciones dietéticas, toxinas

urémicas, interacciones medicamento-alimento y el proceso de diálisis. Por ejemplo, en pacientes con enfermedad renal avanzada (estadios 4 y 5), las restricciones dietéticas de potasio y fósforo limitan la ingesta de fuentes naturales que contienen ciertas vitaminas.

Durante la diálisis se pierden vitaminas hidrosolubles. Sin embargo, esto puede compensarse por las alteraciones cinéticas debidas a la ERC como resultado de una reducción de pérdidas urinarias o del catabolismo renal. La carnitina se sintetiza en el organismo a partir de dos aminoácidos esenciales, lisina y metionina. El glutathione es un péptido que contiene ácido glutámico, cisteína y glicina. Carnitina y el glutathione están relacionados con una mejor capacidad de respuesta a AEE²⁵. En situaciones en las que no se han encontrado causas de anemia a parte de niveles bajos de carnitina, podría considerarse la suplementación con L-carnitina⁶³, aunque su uso no está recomendado de forma rutinaria por parte de las guías actuales de práctica clínica.

Se puede recomendar la administración de vitamina C para favorecer la absorción del hierro^{25,42}, aunque no de manera sistemática debido al riesgo de formación de depósitos de oxalato. El uso de ácido fólico o vitamina B12 estaría justificado ante una deficiencia documentada de los mismos.

Otras medidas higiénico-dietéticas recomendadas para la protección renal son²²:

- Restricción moderada de la ingesta proteica (0,8-1,0 g/kg/día), asegurando que el 60% sea proteína de alto valor biológico, tratando, si fuera necesario, la acidosis metabólica y asegurando una adecuada ingesta calórica.
- Restricción de la ingesta de sal en la dieta. Se recomienda no superar los 100 mEq/día.
- Restricción de potasio en la dieta en situación de hiperpotasemia en estadios 4 y 5 de ERC.
- Control de la glucemia, especialmente en pacientes diabéticos. Se recomienda un nivel de hemoglobina glicosilada inferior a 7.

- Reducción del peso corporal en personas obesas. Existe relación entre el índice de masa corporal (IMC) y la proteinuria⁷⁹. Especialmente cuando este es superior a 35 kg/m². El cociente cintura-cadera se ha asociado con una mayor incidencia de ERC en ancianos en estadio 3. Por otro lado, el aumento de peso, incluso con IMC en rango, puede aumentar el riesgo de ERC.
- Abandono del tabaco independientemente del estadio de ERC⁸⁰. El tabaco favorece la nefroangiosclerosis, y es un factor de riesgo cardiovascular, ya de por sí aumentado en estos pacientes.

1.2.2.4.2.- Andrógenos

Los andrógenos teóricamente podrían tener un papel en la mejora de la efectividad y en una reducción de dosis de los AEE. No se conoce completamente su papel, aunque pueden intervenir por distintos mecanismos, como el aumento de la producción de eritropoyetina endógena, sinergismo con los AEE, aumento de la sensibilidad de los precursores eritroides, incremento de la supervivencia de glóbulos rojos y un efecto directo sobre los precursores eritroides²⁵.

Diversos estudios sugieren un efecto beneficioso del uso de andrógenos en la anemia por ERC^{81,82,83,84,85}. Sin embargo, su uso sistemático fue eliminado por la necesidad de su administración parenteral y por la aparición de efectos adversos como el acné, hirsutismo, masculinización, amenorrea y alteraciones hepáticas, como carcinoma hepatocelular²⁵. Además, un estudio doble ciego en el que se utilizó decanoato de nandrolona no demostró un beneficio en el mantenimiento de niveles de hemoglobina y glóbulos rojos⁸⁶. Por lo tanto, el uso de andrógenos junto con AEE está contraindicado por el riesgo de potenciales efectos adversos graves^{42,62,87}.

1.2.3.- Tratamiento de la enfermedad renal terminal

La mayoría de los pacientes en el estadio 5 de la ERC necesitan de terapia renal sustitutiva para corregir la acumulación de toxinas, electrolitos y fluidos. Las tres opciones terapéuticas en esta situación son: las técnicas de depuración extrarrenal (hemodiálisis y diálisis peritoneal) y el trasplante renal.

Según el Registro Español de Enfermos Renales, la prevalencia en España de pacientes con enfermedad renal terminal con TRS en el año 2011 es de 1.059 casos por millón de habitantes: 495 en hemodiálisis, 50 en diálisis peritoneal y 514 con trasplante renal⁸. En cuanto a la incidencia fue de 137,1 casos por millón de habitantes: 111,0 en hemodiálisis, 16,0 en diálisis peritoneal y 4,4 con trasplante renal.

El primer paso, antes de iniciar este proceso, es preparar al paciente con la suficiente antelación, tanto para evitar la morbilidad asociada, como para facilitar la aceptación desde el punto de vista psicológico. Las guías KDOQI 2006 recomiendan que con FG <30 ml/min/1,73 m² se comience a informar al paciente de las distintas posibilidades de TRS: hemodiálisis, diálisis peritoneal o trasplante⁸⁷. Estas guías recomiendan valorar el riesgo-beneficio de iniciar diálisis con FG inferior a 15 ml/min/1,73 m². Sin embargo, se ha comprobado que el inicio precoz de la diálisis no reduce la morbi-mortalidad de los pacientes⁸⁸. Por lo tanto, actualmente se inicia este proceso con un FG entre 5 y 10 ml/min/1,73 m².

1.2.3.1.- Hemodiálisis

La hemodiálisis es claramente la técnica más empleada para inicio del tratamiento renal sustitutivo⁸. Sin embargo, parece observarse en los últimos años que el predominio de esta técnica va disminuyendo en favor de la diálisis peritoneal y del trasplante renal anticipado. La HD consiste en el contacto, a través de una membrana semipermeable, instalada en el dializador o filtro de hemodiálisis de la sangre del paciente, con un líquido de diálisis. La membrana permite que circulen a través de ella el agua y las moléculas de pequeño y

mediano peso molecular, y retiene otras, como las proteínas y las células sanguíneas.

Diferentes motivos pueden incrementar la resistencia a eritropoyetina en pacientes sometidos a HD, como son deficiencia de hierro, estado de inflamación o la biocompatibilidad con la diálisis⁸⁹. El déficit de hierro es la principal de estas causas. Esta ferropenia suele aparecer por absorción intestinal de hierro inadecuada o por pérdidas crónicas a través del sistema digestivo o de la propia diálisis⁹⁰. En los pacientes en HD, la pérdida de hierro puede oscilar entre 2-3 gramos anuales.

1.2.3.2.- Diálisis peritoneal

La diálisis peritoneal es una técnica que utiliza como filtro la membrana natural del peritoneo. En la cavidad peritoneal se introduce el líquido de filtración, donde permanece un tiempo, por lo general 6-8 horas (3-4 veces al día), durante el cual se lleva a cabo la salida de toxinas y agua desde la sangre a través del peritoneo. La ventaja principal de esta técnica respecto a la HD es que el paciente la puede realizar en su propio domicilio. La DP está indicada en cualquier situación donde la membrana peritoneal mantenga sus características intactas. Sin embargo, existen numerosos condicionantes que puede limitar su uso (enfermedades asociadas, limitaciones anatómicas, edad, estado nutricional, entorno socio-familiar, aceptación de la técnica, grado de información y preferencias del paciente y de su familia), siendo la obesidad posiblemente la mayor limitación⁹¹.

Tipos de DP:

- *Diálisis peritoneal continua ambulatoria*: Es la modalidad de DP más utilizada. El tratamiento dialítico se realiza de forma manual y continua porque la cavidad abdominal permanece llena de líquido en todo momento⁹². Los cambios del líquido peritoneal se realizan 3-4 veces al día. Los horarios de los intercambios son aproximados, en función de la rutina e imprevistos que puedan surgir, recomendándose que sean como mínimo de 4 horas y como máximo de 8 horas.

- *Diálisis peritoneal automática*: Los cambios periódicos los realiza durante la noche una máquina llamada cicladora, mientras el paciente está durmiendo⁹². El último cambio de líquido es el que se queda durante todo el día en el abdomen hasta la noche, cuando la cicladora se vacía en el momento de conectarse.

La utilización de AEE es un hecho frecuente en pacientes sometidos a diálisis, donde las dosis necesarias para mantener unos niveles adecuados de Hb suelen ser superiores a las de los pacientes en prediálisis^{93,94}.

1.2.3.3.- Trasplante renal

Es considerado la mejor opción terapéutica en pacientes con enfermedad renal terminal⁹⁵, ya que la tasa de supervivencia y calidad de vida es superior a la de los pacientes en diálisis. Sin embargo, son muchos los pacientes que, transcurridos varios años tras el trasplante, empeoran su función renal y vuelven a programas de diálisis. Más del 50% de los pacientes pierden el injerto en los 10 primeros años⁹⁶. El deterioro del órgano se ha asociado con signos de inflamación, cifras elevadas de PCR y bajas de albúmina⁹⁷. Por lo tanto, la anemia sigue siendo un fenómeno común en el paciente con trasplante renal. En los 6 meses siguientes al trasplante, se estima una incidencia de anemia hasta del 76%^{98,99}. Tras el primer año, la prevalencia varía entre un 20% y un 60% según los estudios^{100,101,102,103}. Se ha visto que el tratamiento con AEE en el post-trasplante inmediato no mejora los resultados en estos pacientes^{104,105}. No obstante, se ha probado su efectividad cuando se trata la anemia debida a un empeoramiento de la función renal en pacientes con trasplante renal de larga duración¹⁰⁶.

1.3.- EL SERVICIO DE FARMACIA Y LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

1.3.1.- Dispensación de los AEE

Los AEE son fármacos categorizados como medicamentos de “Uso Hospitalario”. Dentro de esta categoría se encuentran aquellos fármacos que por sus características requieren una especial vigilancia, supervisión y control y, que además, presentan un elevado coste. Estos fármacos sólo pueden ser dispensados por los Servicios de Farmacia de los hospitales y bajo la prescripción de un médico especialista del mismo centro (Real Decreto 1345/2007 y Circular 12/91 de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios)^{107,108}. Son identificados por llevar la letra “H” junto al Código Nacional en el envase.

La inclusión de los AEE en los programas de dispensación a pacientes externos en los hospitales se debe, no sólo a la estrecha monitorización requerida por parte del especialista, sino también a la necesidad de un mayor control por parte del farmacéutico y a su elevado coste. En España, el coste anual asociado al tratamiento de las fases más avanzadas de ERC se estima en más de 800 millones de euros⁹, un elevado porcentaje del mismo corresponde a la farmacoterapia. De ahí, que los AEE estén incluidos en el “Manual de Indicadores de Farmacia” del Sistema Madrileño de Salud, con el fin de conocer y controlar el coste por paciente en tratamiento con estos fármacos¹⁰⁹.

1.3.2.- Unidad de Pacientes Externos del Servicio de Farmacia

La Unidad de Pacientes Externos del Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM) tiene la finalidad de responder a las necesidades farmacoterapéuticas de los pacientes externos en tratamiento con fármacos de dispensación hospitalaria.

El perfil cada vez más crónico de nuestros pacientes y el incremento del número de fármacos dispensados desde los hospitales confieren progresivamente más importancia a estas unidades dentro de los Servicios de Farmacia. En el año 2011, el coste de los medicamentos dispensados desde la Unidad de Pacientes Externos supuso el 51% del total del coste de los medicamentos dispensados en el HGUGM, porcentaje que en los últimos años lleva una trayectoria ascendente.

La Unidad de Pacientes Externos del Servicio de Farmacia del HGUGM atendió en el año 2011 a un total de 9.088 pacientes, de los cuales 1.046 fueron pacientes con anemia secundaria a ERC a los que se les dispensó AEE. Este fue el segundo grupo de fármacos más dispensados, detrás de los antirretrovirales para el tratamiento del VIH. Un 72,5% de las dispensaciones de AEE correspondieron a pacientes externos a los que se les entregó la medicación directamente para su autoadministración en domicilio, y un 27,5% fueron pacientes ambulantes a los que se dispensó la medicación a las Unidades de Hemodiálisis para la posterior administración. En estos centros de diálisis, los AEE son administrados a los pacientes por un profesional sanitario cuando acuden a las sesiones de diálisis. Existen 3 Unidades de Hemodiálisis adscritas al HGUGM:

- Una Unidad de Hemodiálisis en el Pabellón de Asistencia Ambulatoria (PASA) perteneciente al propio centro hospitalario.
- Dos Centros Concertados adscritos al HGUGM (Dialcentro y Los Enebro).

1.3.3.- Figura del farmacéutico consultor en ERC

El papel del farmacéutico de la Unidad de Pacientes Externos es clave en la optimización de la eficiencia y seguridad de estos fármacos, mediante la protocolización, información al paciente y seguimiento farmacoterapéutico.

Según la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria¹¹⁰, en un artículo publicado en 2006, la atención farmacéutica es un modelo de práctica

profesional que permite integrar en el cuidado del paciente las funciones asistenciales específicas del farmacéutico de hospital. En este documento se define que el objetivo del farmacéutico de hospital es alcanzar resultados terapéuticos positivos en cada paciente, garantizando la calidad, seguridad y eficiencia de los tratamientos farmacológicos, en colaboración con todos los profesionales implicados en el proceso.

Posteriormente, en la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios¹¹¹, se reconoce la importancia del trabajo que los farmacéuticos y otros profesionales sanitarios realizan en los procedimientos de atención farmacéutica, ya que asegura la accesibilidad al medicamento ofreciendo, en coordinación con el médico, consejo sanitario, seguimiento farmacoterapéutico y apoyo profesional a los pacientes. También se recoge en esta ley que debe establecerse un sistema para el seguimiento de los tratamientos de los pacientes, el cual se realizaría como parte de los procedimientos de atención farmacéutica, contribuyendo a asegurar la efectividad y seguridad de los medicamentos. En el ámbito hospitalario, esta ley indica que: *“Para contribuir al uso racional de los medicamentos, las unidades o servicios de farmacia hospitalaria realizarán las siguientes funciones: garantizar y asumir la responsabilidad técnica de la adquisición, calidad, correcta conservación, cobertura de las necesidades, custodia, preparación de fórmulas magistrales o preparados oficinales y dispensación de los medicamentos precisos para las actividades intrahospitalarias y de aquellos otros, para tratamientos extrahospitalarios, que requieran una particular vigilancia, supervisión y control”*.

Entre las funciones que realiza el farmacéutico consultor en enfermedad renal crónica destacan:

- 1) Adquisición y gestión de inventarios de los AEE.
- 2) Protocolización, junto con el equipo médico, de la enfermedad renal crónica y su tratamiento.
- 3) Validación de la prescripción de AEE, con el objetivo de garantizar la adherencia a los protocolos farmacoterapéuticos del hospital y su correcta indicación, selección y dosificación.

- 4) Dispensación de los medicamentos de forma segura y automatizada.
- 5) Información al paciente sobre su tratamiento, con el fin de asegurar la correcta administración, adherencia y manejo de toxicidades y/o interacciones.
- 6) Seguimiento farmacoterapéutico de los pacientes en tratamiento con AEE, con el fin de aumentar su eficiencia y disminuir los posibles efectos adversos.
- 7) Control del gasto farmacéutico, asegurando la máxima eficiencia y el cumplimiento de los indicadores farmacoeconómicos establecidos por la Dirección General de Gestión Económica y Compras de Productos Farmacéuticos y Sanitarios del Servicio Madrileño de Salud.

2.- JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

2.1.- JUSTIFICACIÓN

Los AEE son fármacos de demostrada eficacia en el tratamiento de la anemia en la ERC. Por este hecho, han sido ampliamente utilizados durante las dos últimas décadas en pacientes en prediálisis, con trasplante renal y en diálisis. Sin embargo, a lo largo de este periodo han tenido lugar importantes hitos en la farmacoterapia de los AEE, entre los que cabría destacar:

- Comercialización de distintos tipos de AEE, lo que ha llevado a su planteamiento como equivalentes terapéuticos y al consiguiente establecimiento de dosis equipotentes a la hora de su intercambio terapéutico.
- Disminución en las frecuencias de administración, gracias al desarrollo de moléculas de una mayor semivida.
- Aparición de efectos adversos graves, como la anemia pura de células rojas, o el incremento del riesgo cardiovascular.
- Cambios en las recomendaciones sobre el objetivo terapéutico. Con el tiempo se han ido estableciendo unos niveles más bajos de Hb a la hora de fijar el rango deseado.

Todos estos hechos han motivado variaciones en el manejo de los AEE a lo largo del tiempo, buscando siempre el mejor cociente beneficio/riesgo para el paciente. Además, se ha visto que, en ocasiones, determinados aspectos de su utilización en la práctica clínica diaria se alejan de las recomendaciones teóricas y, a pesar de ello, siguen siendo fármacos efectivos y seguros.

Por todo ello, es esencial conocer cómo se están utilizando los AEE en términos de efectividad, eficiencia y seguridad en nuestros hospitales.

2.2.- OBJETIVOS

2.2.1.- Objetivo principal

Analizar el perfil de utilización y la eficiencia de los agentes estimulantes de la eritropoyesis en el tratamiento de la anemia secundaria a enfermedad renal crónica en la práctica clínica diaria en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

2.2.2.- Objetivos específicos

1. Definir las características de los pacientes en tratamiento con AEE (características demográficas y antropométricas, tipo de enfermedad renal crónica y parámetros de laboratorio obtenidos en estos pacientes).
2. Evaluar la efectividad del tratamiento con AEE en función de los niveles de Hb y del porcentaje de pacientes con unos niveles dentro del rango deseado.
3. Evaluar la seguridad del tratamiento, medida de forma indirecta como el porcentaje de pacientes con niveles de hemoglobina superiores a los límites recomendados.
4. Conocer la correlación de dosis equipotentes entre los principales AEE (epoetina α/β , darbepoetina α y CERA) utilizadas en la práctica clínica y analizar su asociación con el resto de variables.
5. Realizar un análisis de minimización de costes para conocer el coste/paciente-mes asociado a cada agente estimulante de la eritropoyesis en función de las dosis utilizadas, y analizar la asociación de este coste con el resto de variables.

6. Analizar las distintas causas asociadas con la resistencia al tratamiento con AEE.
7. Analizar la asociación de los depósitos de hierro con la eficiencia del tratamiento con AEE.

3.- MATERIAL Y MÉTODOS

3.1.- DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio descriptivo, transversal, en pacientes adultos en tratamiento con AEE para la anemia secundaria a ERC.

Nuestro objetivo fue identificar todos los pacientes con anemia por ERC y tratamiento con AEE. Por lo tanto, el periodo de inclusión del estudio fue de un mes (01 marzo - 31 marzo 2011). La dispensación de medicación a pacientes externos se realiza con una frecuencia mensual y la dispensación a pacientes ambulatorios a través de las unidades de hemodiálisis se realiza con una frecuencia semanal. Por este motivo, se fijó un mes como periodo de estudio, ya que en ese tiempo se podrían seleccionar todos los pacientes externos o ambulatorios en tratamiento con AEE en el hospital.

En la Figura 4 se muestra un esquema general del estudio.

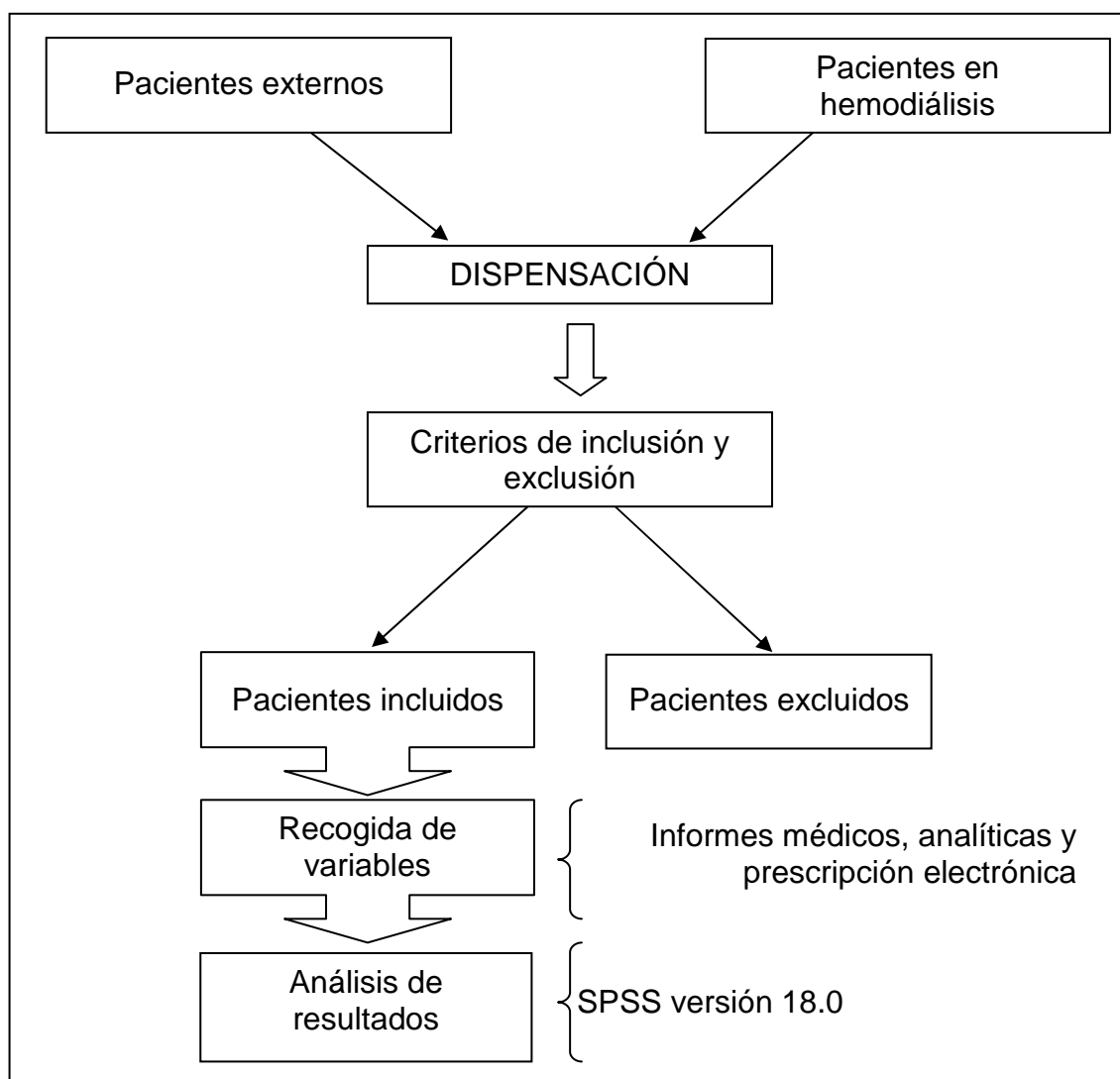


Figura 4.- Esquema general del estudio.

3.2.- ÁMBITO Y POBLACIÓN OBJETO DE ESTUDIO

El estudio fue realizado en los Servicios de Farmacia y de Nefrología del HGUGM.

Se estudiaron pacientes adultos con anemia por ERC en tratamiento con AEE. Estos fármacos debían haber sido dispensados a través de la Unidad de Pacientes Externos del Servicio de Farmacia del HGUGM directamente a los pacientes, o bien, a los centros de diálisis donde posteriormente se les administraría.

3.2.1.- Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes con anemia secundaria a ERC.
- Pacientes a los que se les dispensó un AEE en la Unidad de Pacientes Externos del Servicio de Farmacia o pacientes a los que se les administró un AEE en las Unidades de Hemodiálisis durante el periodo de estudio.

3.2.2.- Criterios de exclusión

- Pacientes que no presentaran una situación estable desde el punto de vista farmacoterapéutico:
 - Pacientes que en el momento de la dispensación llevaban en tratamiento con el mismo tipo de AEE un tiempo inferior a doce semanas.
 - Pacientes a los que en el mes previo a la dispensación se les había modificado la dosis del AEE.
- Pacientes que no presentaran una situación estable desde el punto de vista clínico:
 - Pacientes que en el mes previo a la dispensación experimentaron variaciones de Hb \pm 1 g/dl.
 - Pacientes con malignidad hematológica (Síndrome Mielodisplásico, Mieloma Múltiple...), neoplasia activa, sangrados activos o anemias por trastornos crónicos diferentes a la ERC.
 - Pacientes que hubieran estado ingresados en el mes previo a la inclusión.
- Pacientes que no tuvieran analíticas en los tres meses previos al momento de inclusión.

3.2.3.- Consideraciones Éticas

La participación de los sujetos en el estudio no tuvo ninguna repercusión directa para ellos y no supuso ningún cambio en su tratamiento ni en la práctica médica habitual, ni tampoco en otros aspectos de la vida diaria de los pacientes. Por lo tanto, no se consideró necesario solicitar el consentimiento informado de los pacientes estudiados.

La realización de este estudio obtuvo la aprobación del Comité de Ética e Investigación Clínica del HGUGM.

3.3.- METODOLOGÍA

Las fases del estudio fueron las siguientes:

3.3.1.- Recogida de datos

3.3.1.1.- Desarrollo de la base de datos

Se elaboró una base de datos mediante el programa *Microsoft Office Excel 2007®* en la que se recogieron todas las variables del estudio. Los pacientes incluidos se identificaron con números ordinales consecutivos, empezando por el número 1, de forma que se garantizara la confidencialidad de datos durante el desarrollo del estudio, de acuerdo a la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal¹¹².

3.3.1.2.- Selección de pacientes

3.3.1.2.1.- Identificación de todos los pacientes que recibieron AEE

Se identificaron todos los pacientes a los que se les había dispensado AEE para el tratamiento de la anemia en la ERC durante el periodo de inclusión.

En el HGUGM existe un registro electrónico de toda la medicación dispensada desde la Unidad de Pacientes Externos del Servicio de Farmacia. A través del programa informático *Prescriplant*[®] *Pacientes Externos* se seleccionaron todos los pacientes adultos con anemia secundaria a ERC a los que se les había dispensado un AEE en el periodo de estudio, del 01/03/2011 al 31/03/2011. Se registraron los siguientes datos:

- Identificación del paciente: número de historia y nombre del paciente.
- Fecha de dispensación.
- Tipo de AEE, dosis e intervalo posológico.

En el caso de que a un paciente se le dispensara medicación en más de una ocasión durante el periodo de estudio, se consideró únicamente la primera de las dispensaciones. Esta situación podría darse ya que los pacientes tienen la posibilidad de recoger su medicación en los 5 días anteriores a la fecha que les corresponde. Por lo tanto, si un paciente recogió su medicación al principio del periodo de estudio (un mes natural), su próxima dispensación le podría corresponder al final del mismo periodo.

3.3.1.2.2.- Inclusión de pacientes

Una vez identificados los pacientes, se procedió a excluir a aquellos con algún criterio de exclusión. La identificación de estos criterios se realizó secuencialmente de forma que en cada paso se fue reduciendo el número inicial de pacientes obtenido en el punto 3.3.1.2.1:

1º Identificación y exclusión de pacientes en tratamiento con el mismo tipo de AEE durante un tiempo inferior a las 12 semanas previas a la fecha de dispensación.

2º Identificación y exclusión de pacientes a los que se les modificó la dosis de AEE en el mes previo a la fecha de dispensación.

La comprobación de los dos puntos anteriores se realizó comparando el listado obtenido en el punto 3.3.1.2.1. con el registro histórico de dispensaciones disponible a través del programa *Prescriplant*[®] *Pacientes Externos*.

3º Identificación y exclusión de los pacientes con mieloma múltiple, síndromes mielodisplásicos, neoplasia activa, sangrados activos o anemias por trastornos crónicos diferentes a la ERC mediante la revisión de historias clínicas.

Para ello, se consultó la documentación clínica disponible en la intranet del hospital. En aquellos pacientes en los que no se encontró ninguno de estos criterios de exclusión, se hizo una segunda comprobación en los informes médicos en papel disponibles en Archivo Central de Historias Clínicas del HGUGM.

4º Identificación y exclusión de los pacientes que en el mes previo a la inclusión hubieran tenido algún ingreso hospitalario.

5º Identificación y exclusión de los pacientes a los que no se les había realizado un análisis de sangre en los 3 meses previos a la fecha de inclusión. Para ello, se revisaron las analíticas disponibles en la intranet del hospital.

6º Identificación y exclusión de los pacientes que en el mes previo a la dispensación habían experimentado variaciones de Hb ± 1 g/dl. Se procedió revisando todos los hemogramas disponibles en el mes previo a la fecha de dispensación.

3.3.1.3.- Registro de variables

3.3.1.3.1.- Definición de variables

Las variables estudiadas se han obtenido directamente de la historia clínica del paciente (informes médicos, analíticas y prescripción electrónica), o bien, se han calculado indirectamente a partir de otras variables.

1. Variables demográficas y antropométricas

- Fecha de nacimiento.
- Sexo.
- Peso (kilogramos).
- Talla (centímetros).

- Índice de Masa Corporal: $IMC = \text{peso(kg)} / \text{talla(m}^2\text{)}$.

II. Variables relacionadas con la ERC

- Etiología de la ERC. Con el fin de unificar y facilitar la interpretación de resultados se ha llegado a un consenso para agrupar las causas de ERC en 7 tipos, según sus características fisiopatológicas. Las etiologías definidas son:
 - Glomerular.
 - Vascular.
 - Túbulo-intersticial.
 - Diabética.
 - Poliquística.
 - No filiada.
 - Otras.
- Estadio de la ERC. Se definieron 5 estadios de la ERC (estadio 1-5) en función del FG (MDRD-4 IDMS) del paciente según la clasificación de las guías de la K/DOQI 2002 de la *National Kidney Foundation*¹.
- Tipo de consulta. En nuestro hospital existen distintos tipos de consultas del Servicio de Nefrología desde las que se realizan el seguimiento de los pacientes con ERC. Puesto que la asignación a estas consultas depende de las características de los pacientes, se considera básico recoger esta variable, así como analizar los datos en función del tipo de consulta:
 - Consultas externas de Nefrología: pacientes con ERC, generalmente en estadios 3-4. Periodicidad de seguimiento cada 4-6 meses.
 - Consultas previas a diálisis: pacientes en estadio 4-5 de ERC susceptibles de terapia renal sustitutiva en un futuro inmediato. Estos pacientes tienen una ERC más avanzada que los que acuden a las *Consultas externas de Nefrología*. Periodicidad de seguimiento cada 2-3 meses.

- Consultas de diálisis peritoneal: pacientes en estadio 5 de ERC en TRS mediante DP. Periodicidad de seguimiento cada 3 meses.
 - Consultas de hemodiálisis: pacientes en estadio 5 de ERC en TRS mediante HD. Periodicidad de seguimiento mensual.
 - Consultas post-trasplante renal: pacientes con un injerto renal funcionando que no están sometidos a ningún proceso de diálisis. En función de la situación clínica del paciente su seguimiento oscila entre 4 y 6 meses.
 - Consultas de otros Servicios: dependiendo de las características de los pacientes, el diagnóstico y seguimiento de la ERC pueden ser realizados ocasionalmente por otros Servicios Médicos del Hospital diferentes al Servicio de Nefrología.
- Comorbilidades. Se registró la presencia de dos situaciones clínicas que pueden influir en la ERC y en el uso de AEE: el trasplante renal funcionando y la diabetes mellitus.

III. Variables de laboratorio

Los parámetros analíticos de laboratorio (bioquímicos y hematológicos) fueron obtenidos de la analítica inmediatamente anterior a la fecha de dispensación, y ésta no debía exceder un tiempo superior a tres meses respecto a la fecha de inclusión.

- Fecha de la analítica.
- Hemoglobina (g/dl).
- Creatinina sérica (mg/dl).
- FG estimado, calculado mediante la fórmula MDRD-4 IDMS¹⁶. $FG_{estimado} = 175 \times (creatinina/88,4)^{-1,154} \times (edad)^{-0,203} \times (0,742 \text{ si mujer}) \times (1,210 \text{ si raza negra})$.
- Albúmina (g/dl).
- Proteína C reactiva (mg/dl).
- Índice de Saturación de la Transferrina (%).
- Ferritina (mcg/l).
- Folato (mcg/l).

- Vitamina B12 (ng/l).
- Paratohormona (ng/l).

IV. Variables farmacoterapéuticas

- Fecha de dispensación del AEE.
- Tipo de AEE: epoetina α , epoetina β , darbepoetina α y CERA.
- Posología: se registró la dosis y el intervalo posológico de cada AEE.
- Servicio prescriptor. La gran mayoría de las prescripciones corresponden al Servicio de Nefrología. Sin embargo, otros servicios, como Medicina Interna o Geriátrica, en ocasiones prescriben AEE para anemia en la ERC en nuestro hospital.
- Tratamiento con hierro exógeno y su vía de administración.
- Coste: se registraron los Precios de Venta del Laboratorio (PVL) de las distintas presentaciones de AEE utilizadas.

3.3.1.3.2.- Fuentes de información

Las fuentes de información utilizadas fueron:

- Documentación clínica del HGUGM disponible en los informes médicos, tanto electrónicos como en papel: variables demográficas y antropométricas (sexo, fecha de nacimiento, peso, talla), etiología de la ERC, tipo de consulta, comorbilidades, tratamiento concomitante con hierro y parámetros de laboratorio (Hb, Cr, albúmina, PCR, IST, ferritina, folato, vitamina B12 y PTH).
- Registros de dispensación generados por el programa de gestión integral de dispensación a pacientes externos (*Prescriplant[®] Pacientes Externos*): fecha de dispensación, tipo de AEE, dosis, intervalo posológico y servicio prescriptor.
- Conjunto de precios de referencia aprobados en 2011 para medicamentos de ámbito hospitalario: coste de las diferentes presentaciones de AEE.

3.3.2- Análisis de datos

Por un lado, los pacientes se han dividido en 3 grupos según el AEE recibido (epoetina α o epoetina β , darbepoetina α y CERA). Se decidió incluir en el mismo grupo a los pacientes en tratamiento con epoetina α y epoetina β con el fin de obtener mayor potencia estadística. Esta decisión se tomó ya que no hay descritas diferencias entre ambos AEE, con la salvedad de los casos de anemia pura de células rojas en pacientes tratados con epoetina α publicados a principios de la década pasada¹¹³, problema ya identificado y resuelto. Además, en sendas fichas técnicas existen las mismas recomendaciones de dosis^{47,48}.

Asimismo, las variables también se han analizado estratificando a los pacientes en los siguientes grupos atendiendo a su funcionalidad renal:

- Pacientes en prediálisis: pacientes con ERC que no están sometidos a diálisis ni han recibido trasplante renal.
- Pacientes con trasplante renal: pacientes con ERC que presentan un trasplante renal funcionando y no están sometidos a diálisis.
- Pacientes en diálisis: pacientes con ERC que, independientemente de haber recibido un trasplante renal, están sometidos a diálisis (HD o DP) durante el periodo de estudio.

Se han estudiado las posibles diferencias existentes entre los distintos AEE y los distintos tipos de pacientes en la práctica clínica habitual atendiendo a:

3.3.2.1. - Características de los pacientes en tratamiento con AEE

Se analizaron, tanto las características demográficas y antropométricas, como las características clínicas de los pacientes; dentro de estas últimas se encuentran los parámetros de laboratorio y los relacionados con la ERC (etiología, estadio, tipo de consulta y comorbilidades).

Se evaluó si alguna de estas características está correlacionada con los resultados obtenidos, y si existían diferencias entre los distintos tipos de AEE y de pacientes.

3.3.2.2.- Características farmacoterapéuticas de los AEE

I. Perfil de prescripción

Se describieron los servicios prescriptores de AEE, qué AEE se utilizaron y cómo fue su utilización en función del tipo de pacientes.

II. Efectividad

La variable principal de efectividad en el tratamiento con AEE es el nivel sérico de Hb. Actualmente, el objetivo terapéutico de estos fármacos es mantener unos niveles de Hb entre 10 y 12 g/dl. Por lo tanto, además de los niveles de Hb, se consideró como medida de efectividad el porcentaje de pacientes con unos niveles de Hb en este rango deseado.

Para estas dos variables (niveles de Hb y porcentaje de pacientes en rango óptimo de Hb) se buscó si existía alguna asociación estadística con el resto de variables registradas.

III. Seguridad

No era objetivo del estudio la recogida de reacciones adversas del tratamiento con AEE. Sin embargo, se ha medido la seguridad indirectamente a través de las siguientes variables:

- Porcentaje de pacientes con Hb >12 g/dl, es decir, por encima del límite superior a los niveles deseados. Niveles superiores a estos se han asociado a un mayor riesgo cardiovascular⁵⁶.
- Porcentaje de pacientes con Hb >13 g/dl. Por encima de estos valores se debería suspender temporalmente el tratamiento con AEE^{47,48,50,52}.

Para estos grupos de pacientes se buscó si existía alguna asociación estadística con el resto de variables registradas.

IV. Dosis equipotentes

Para la descripción de las dosis utilizadas en la práctica clínica, se ha definido la variable “dosis/paciente-mes”, como la mediana de la dosis mensual total prescrita de cada AEE. Se ha calculado multiplicando la dosis por administración por el número de administraciones en un mes.

Se analizó si existían diferencias en las dosis de los tratamientos según el rango de Hb en el que se encontraban los pacientes (<10 g/dl, 10-12 g/dl, >12 g/dl). Además, se buscó una posible asociación de las dosis con todas las variables registradas. Posteriormente, se describieron aquellas variables en las que esta correlación fue significativa.

V. Coste

Para comparar los costes entre estos AEE se ha realizado un análisis de minimización de costes. Según las fichas técnicas y la bibliografía publicada hasta la fecha, no se han encontrado diferencias en la eficacia entre los distintos AEE. Asumiendo esta eficacia similar, se ha comparado de forma directa el coste de estos tratamientos mediante el “coste/paciente-mes”. Esta variable es directamente proporcional a la dosis mensual utilizada, ya que su cálculo procede del coste de la unidad de dosis de cada AEE multiplicado por la dosis mensual utilizada en cada paciente. El cálculo del coste cada unidad de dosis AEE se obtuvo del promedio de los PVL de las distintas presentaciones utilizadas¹¹⁴.

Se analizó si existían diferencias en el coste de los tratamientos según el rango de Hb en el que se encontraban los pacientes (<10 g/dl, 10-12 g/dl, >12 g/dl).

También se buscó una posible asociación del coste con todas las variables registradas. Posteriormente, se ha realizado un análisis más detallado en aquellas variables en las que esta correlación fue importante.

VI. Índice de resistencia a eritropoyetina

El IRE es un índice que mide la respuesta a AEE. Es un buen indicador de su efectividad, ya que esta respuesta es dosis-dependiente y el IRE engloba el valor de la dosis y de la variable de eficacia (Hb).

$$\text{IRE} = \frac{\text{Dosis semanal de AEE (UI o mcg) / kg de peso}}{\text{Hb (g/dl)}}$$

Se buscó una posible asociación del IRE para cada AEE con todas las variables registradas. Con el fin de poder realizar un análisis global de todos los pacientes y aumentar la potencia, se calculó un “IRE ajustado”, para ello se multiplicó el IRE de darbepoetina α y CERA por 200.

VII. Depósitos de hierro y su asociación con AEE

El valor recomendado en sendas fichas técnicas de los AEE que se debe tener de IST durante el tratamiento con estos fármacos debería ser igual o superior al 20%, y el de ferritina igual o superior a 100 mcg/l. En nuestro estudio hemos dividido a los pacientes en tres grupos: con IST <20%, entre 20-40% y >40%, y con ferritina <100 mcg/l, entre 100-200 mcg/l y >100 mcg/l. Se analizó si existían diferencias entre estos grupos respecto a los niveles de Hb alcanzados, a las dosis utilizadas, al coste asociado y al IRE.

En las situaciones de un IST <20% o una ferritina <100 mcg/l, las fichas técnicas recomiendan la administración de hierro exógeno para intentar alcanzar unos niveles adecuados, bien por vía oral, o en caso de intolerancia o ineficacia, por vía intravenosa. De ahí, que se analizaron los pacientes con depósitos de hierro insuficientes y que estaban siendo tratados con hierro exógeno en el mes de estudio.

3.3.3.- Análisis estadístico

Los resultados se describieron con la media y la desviación típica para las variables normales y con la mediana y percentiles para las variables con distribución no normal. Las variables categóricas han sido expresadas como frecuencias y porcentajes.

La prueba Kolmogorov-Smirnov se usó para estudiar la normalidad de las variables numéricas, y así se pudo utilizar el test estadístico más apropiado para cada una.

La PCR presentó una distribución logarítmica, por lo que utilizó el ajuste logarítmico para normalizar esta distribución.

Se buscaron diferencias entre los grupos tratados con los distintos AEE mediante la prueba estadística de ANOVA para las variables numéricas normales, corregida por la prueba post-hoc de Bonferroni. La prueba de Kruskal-Wallis se ha usado para variables no paramétricas, corregida por la prueba U Mann-Whitney.

La búsqueda de diferencias entre variables categóricas se realizó mediante la prueba χ^2 de Pearson o Exacto de Fisher.

La correlación de Pearson se utilizó para determinar la asociación entre variables numéricas de distribución normal y la Rho de Sperman para las no paramétricas.

El análisis estadístico se ha llevado a cabo utilizando el paquete estadístico SPSS versión 18.0 para Windows. Se han considerado estadísticamente significativos aquellos resultados con una p inferior a 0,05.

4.- RESULTADOS

4.1.- CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES EN TRATAMIENTO CON AGENTES ESTIMULANTES DE LA ERITROPOYESIS

Durante el periodo de estudio (01 marzo de 2011 a 31 marzo de 2011) se dispensaron AEE en la Unidad de Pacientes Externos del Servicio de Farmacia del HGUGM a un total de 607 pacientes mayores de 18 años para la indicación de anemia secundaria a ERC. De ellos, 429 eran pacientes externos y 178 eran pacientes ambulatorios, a los que se les administró los AEE en las distintas Unidades de Hemodiálisis (89 en Dialcentro, 64 en Los Enebro y 25 en el PASA). Finalmente, se incluyeron en el estudio 333 pacientes. Por tanto, se excluyeron 274 pacientes, cuyos motivos de exclusión están recogidos en la Tabla 5.

Tabla 5.- Motivos de exclusión de los pacientes a los que se les dispensó AEE en el periodo de estudio.

Motivo de exclusión	Nº pacientes (%)
Tiempo de tratamiento con el mismo AEE < 12 semanas	90 (32,8)
Modificación de la dosis del AEE en el último mes	89 (32,5)
Variación de Hb \pm 1g/dl en el último mes	37 (13,5)
Ausencia de analíticas en los últimos 3 meses	32 (11,7)
Sangrados activos o anemias por trastornos crónicos diferentes a la ERC	18 (6,6)
Presencia de malignidad hematológica (Síndrome Mielodisplásico, Mieloma Múltiple...)	8 (2,9)

AEE: agentes estimulantes de la eritropoyesis; ERC: enfermedad renal crónica; Hb: hemoglobina.

4.1.1.- Características demográficas y antropométricas

Las características demográficas y antropométricas de los 333 pacientes se describen en la Tabla 6 de forma global y especificada por el tipo de AEE prescrito. La mediana de edad fue de 75,2 años, donde se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes tratados con CERA y con epoetina α/β , siendo estos últimos de mayor edad ($p=0,033$). En

cuanto al resto de variables, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes pertenecientes a cada grupo de AEE. El número de hombres y mujeres fue muy similar (47,4% vs 52,6%, respectivamente).

Tabla 6.- Características demográficas y antropométricas de los pacientes incluidos en el estudio.

	Total	Epoetina α/β	Darbepoetina α	CERA
Edad (años)	75,2 (59,9-81,5)	77,1 (69,6-83,9)	74,2 (58,6-81,3)	72,0 (55,8-79,3) *
Sexo (% mujeres)	52,6	53,8	48,6	56,4
Peso (kg)	69,0 (58,6-80,0)	65,3 (57,0-77,0)	68,6 (59,6-80,8)	70,0 (58,0-80,0)
Talla (cm)	161 (152-167)	160 (151-168)	162 (152-167)	160 (152-167)
IMC (kg/m²)	26,4 (24,0-30,0)	25,8 (23,6-29,3)	26,1 (23,9-30,1)	27,4 (24,3-30,8)

Los datos se han expresado con la mediana (p25-p75).

IMC: índice de masa corporal.

*Diferencias estadísticamente significativas con epoetina α/β ($p < 0,05$).

Al analizar las variables demográficas y antropométricas en los pacientes en prediálisis, con trasplante renal funcional y en diálisis, sólo se han observado diferencias estadísticamente significativas en la edad. La mediana de edad (p25-p75) fue: 77,2 (69,6-84,6) años en pacientes en prediálisis, 61,3 (49,5-73,3) años en pacientes con trasplante renal funcional y 73,3 (53,4-80,8) años en pacientes en diálisis.

4.1.2.- Enfermedad renal crónica

4.1.2.1.- Etiología de la ERC

Las causas de la ERC se representan en el Gráfico 1. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los AEE prescritos para las

diferentes etiologías de la ERC. Tampoco se encontró correlación entre la etiología y el resto de las variables estudiadas.

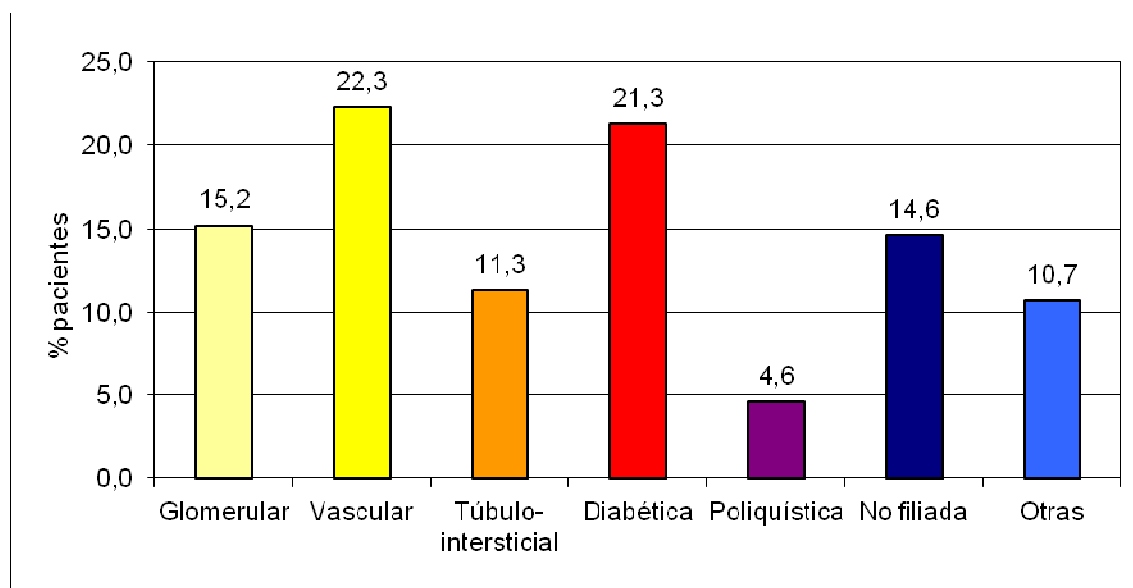


Gráfico 1.- Distribución de la etiología de la enfermedad renal crónica.

4.1.2.2.- Estadio de la ERC

El perfil de prescripción de AEE en función del estadio de ERC fue el siguiente:

- Estadio 2: 2,4% de los pacientes (0,0% epoetina α/β , 25,0% darbepoetina α , 75,0% CERA)
- Estadio 3: 26,1% de los pacientes (21,8% epoetina α/β , 26,5% darbepoetina α , 51,7% CERA)
- Estadio 4: 30,0% de los pacientes (15,0% epoetina α/β , 37,0% darbepoetina α , 48,0% CERA)
- Estadio 5: 41,4% de los pacientes (31,9% epoetina α/β , 55,1% darbepoetina α , 13,0% CERA).

La prescripción de cada AEE según el estadio de ERC se recoge en el Gráfico 2. Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre CERA y epoetina α/β en el estadio 4 (41,0% vs 19,2%) y en el estadio 5 (15,4% vs 56,4%) y entre CERA y darbepoetina α en el estadio 3 (38,5% vs 16,7%), en el estadio 4 (41,0% vs 26,8%) y en el estadio 5 (15,4% vs 55,1%).

Se ha observado una tendencia a utilizar en mayor proporción las moléculas de semivida larga (darbepoetina α y CERA) frente a las de semivida corta (epoetina α/β) cuanto mejor es el grado de funcionalidad renal. El número de pacientes (porcentaje respecto al total de pacientes) tratados con AEE de semivida larga según el estadio renal fue el siguiente: 8 (100,0%) en el estadio 2, 68 (78,2%) en el estadio 3, 85 (85,0%) en el estadio 4 y 94 (68,1%) en el estadio 5, $p=0,007$.

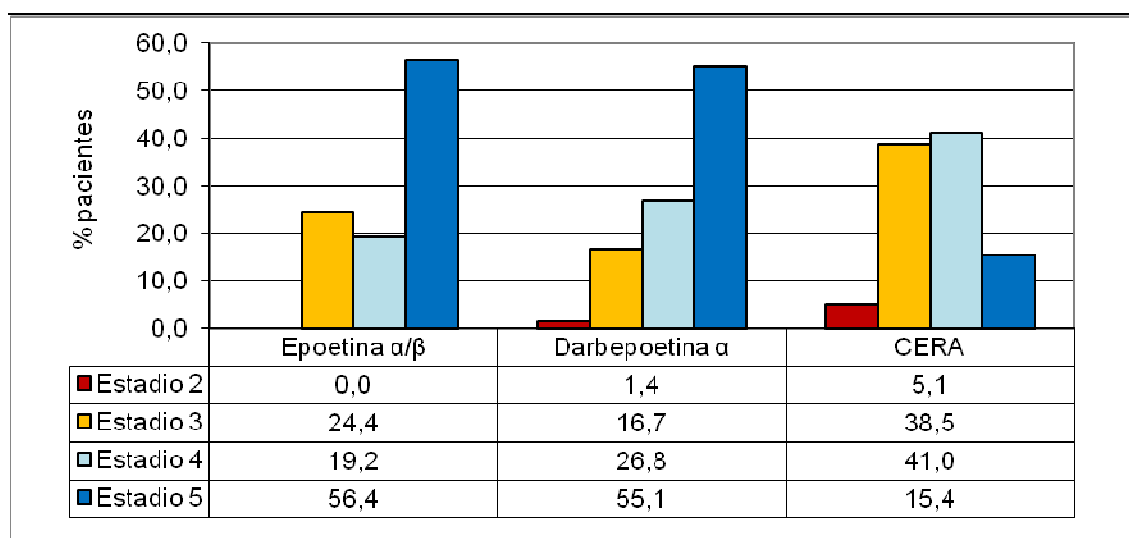


Gráfico 2.- Distribución del estadio de la enfermedad renal crónica según la prescripción de cada agente estimulante de la eritropoyesis.

Se analizó si existía alguna correlación entre todas las variables registradas y el estadio de ERC. En la Tabla 7 se especifican las variables en las que se encontró una asociación estadísticamente significativa con el estadio de ERC.

Tabla 7.- Variables en las que se ha encontrado una asociación con el estadio de ERC.

	Estadio 2	Estadio 3	Estadio 4	Estadio 5
Tiempo transcurrido entre la analítica y la dispensación (días)	37,5 (11,0-52,0)	32,0 (7,0-74,0)	31,0 (12,0-53,5)	25,5 (6,0-48,0)
PCR (mg/dl)	0,22 (0,06-0,49)	0,26 (0,10-1,00)	0,40 (0,17-0,80)	0,60 (0,20-1,50)
Ferritina (mcg/l)	152 (51-204)	143 (60-201)	166 (69-315)	238 (154-427)
PTH (ng/l)	55 (22-81)	122 (61-182)	205 (132-307)	395 (259-543)

Los datos se han expresado con la mediana (p25-p75).

ERC: enfermedad renal crónica; PCR: proteína C reactiva; PTH: paratohormona.

4.1.2.3.- Tipos de Consulta

Los pacientes se agruparon según el tipo de consulta en la que se realizaba el seguimiento de su ERC de la siguiente manera: consultas externas de nefrología (27,9%), consultas de hemodiálisis (27,6%), consultas previas a diálisis (19,5%), consultas post-trasplante renal (18,6%), consultas de diálisis peritoneal (3,3%) y consultas de otros servicios médicos (3,0%).

No se encontró ninguna correlación entre el tipo de consulta a la que acudían los pacientes y las variables de laboratorio registradas, salvo la Cr y el FG, que sí se asociaron con el tipo de consulta en el que se englobaron los pacientes.

4.1.2.4.- Comorbilidades

4.1.2.4.1.- Diabetes mellitus

El 37,3% de los pacientes incluidos en el estudio presentaban DM. En cuanto al perfil de tratamiento en este tipo de pacientes, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas: epoetina α/β (34,6%), darbepoetina α (37,0%) y CERA (28,4%), $p=0,847$.

No se encontró ninguna correlación entre los pacientes con DM y el resto de variables registradas.

4.1.2.4.2.- Trasplante renal

El porcentaje de pacientes que presentaban un trasplante renal funcionando fue del 18,6%. El perfil de tratamiento en este tipo de pacientes y las variables con las que se correlaciona el trasplante renal se describen en los siguientes apartados cuando se comparan los tres tipos de pacientes para las distintas variables.

4.1.3.- Parámetros de laboratorio

La mediana (p25-p75) del tiempo transcurrido entre la analítica de la que se obtuvieron las variables de laboratorio y la fecha de dispensación fue de 29,0 (7,0-53,5) días. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre epoetina α/β y darbepoetina α (43,5 días vs 26,5 días, $p= 0,001$) y entre epoetina α/β y CERA (43,5 días vs 25,0 días, $p= 0,005$).

Los parámetros hematológicos y bioquímicos de los pacientes se describen, de forma global y especificados por el tipo de AEE prescrito, en la Tabla 8.

Tabla 8.- Parámetros de laboratorio en función del tipo de AEE.

	Total	Epoetina α/β	Darbepoetina α	CERA
Hb (g/dl)	11,9 (11,1-12,7)	11,9 (11,3-12,5)	11,9 (11,1-12,8)	12,1 (11,0-12,8)
Cr (mg/dl)	2,54 (1,76-4,23)	3,05 (1,84-4,80)	3,38 (2,14-5,59)	1,99 (1,59-2,87) *#
FG MDRD-4 (ml/min/1,73m²)	22,4 (11,8-33,5)	18,0 (10,0-30,9)	16,5 (8,3-26,7)	30,4 (15,4-35,8) *#
Albumina (g/dl)	4,2 (3,9-4,5)	4,2 (3,9-4,5)	4,1 (3,8-4,4)	4,3 (4,0-4,6) *#
PCR (mg/dl)	0,40 (0,20-1,22)	0,60 (0,20, 1,41)	0,53 (0,20-1,42)	0,30 (0,10-1,05)
IST (%)	30,0 (23,0-37,0)	30,0 (23,0-41,0)	30,0 (22,0-37,0)	29,0 (24,0-36,0)
Ferritina (mcg/l)	182 (85-336)	212 (85-424)	190 (84-337)	165 (84-307)
Folato (mcg/l)	6,3 (4,0-12,5)	6,7 (4,6-15,3)	5,6 (3,8-17,1)	6,2 (4,0-10,3)
Vitamina B12 (ng/l)	481 (361-609)	506 (360-585)	508 (363-648)	446 (361-548)
PTH (ng/l)	237 (130-400)	260 (138-525)	298 (169-449)	193 (94-288) *#

Los datos se han expresado con la mediana (p25-p75).

AEE: agente estimulante de la eritropoyesis; Cr: creatinina sérica; FG MDRD-4: filtrado glomerular según la fórmula del estudio *Modification of Diet in Renal Disease*; Hb: hemoglobina; IST: índice de saturación de la transferrina; PTH: paratohormona.

*Diferencias estadísticamente significativas con epoetina α/β ($p < 0,05$).

#Diferencias estadísticamente significativas con darbepoetina α ($p < 0,05$).

En la Tabla 9 se describen las variables de laboratorio según el tipo de paciente (pacientes en prediálisis, con trasplante renal funcionando o en diálisis).

Tabla 9.- Parámetros de laboratorio en función del tipo de paciente.

	Prediálisis	Trasplante renal	Diálisis
Hb (g/dl)	11,7 (10,9-12,4)	12,6 (11,5-13,6) *	12,2 (11,6-12,9)
Cr (mg/dl)	2,27 (1,60-3,01)	1,98 (1,60-2,78) *	7,32 (5,10-9,07) *#
FG MDRD-4 (ml/min/1,73m ²)	24,4 (17,3-35,9)	29,4 (20,7-40,4) *	NA
Albumina (g/dl)	4,3 (3,9-4,5)	4,3 (4,0-4,6)	4,1 (3,8-4,4) *#
PCR (mg/dl)	0,30 (0,12-0,92)	0,30 (0,10-0,95)	0,75 (0,20-1,58) *#
IST (%)	27,0 (20,0-36,0)	28,0 (22,8-35,3)	31,0 (25,0-39,0)
Ferritina (mcg/l)	154 (57-274)	153 (82-268)	273 (155-470) *#
Folato (mcg/l)	6,7 (4,3-10,6)	5,8 (3,6-7,9)	6,8 (4,0-20,1)
Vitamina B12 (ng/l)	406 (314-473)	472 (369-582) *	539 (402-693) *
PTH (ng/l)	191 (114-320)	195 (96-282)	340 (224-536) *#

Los datos se han expresado con la mediana (p25-p75).

La estimación del FG en diálisis no es aplicable, pues el valor de la Cr sérica en estos pacientes no es el fisiológico.

Cr: creatinina sérica; FG MDRD-4: filtrado glomerular según la fórmula del estudio *Modification of Diet in Renal Disease*; Hb: hemoglobina; IST: índice de saturación de la transferrina; NA: no aplicable; PTH: paratohormona.

*Diferencias estadísticamente significativas con el grupo de pacientes en prediálisis (p<0,05).

#Diferencias estadísticamente significativas con el grupo de pacientes con trasplante renal (p<0,05).

4.2.- CARACTERÍSTICAS FARMACOTERAPÉUTICAS DE LOS AGENTES ESTIMULANTES DE LA ERITROPOYESIS

4.2.1.- Perfil de prescripción

El perfil de prescripción de AEE fue: 78 pacientes (23,4%) epoetina α/β ; 138 pacientes (41,5%) darbepoetina α y 117 pacientes (35,1%) CERA. El 97,0% de las prescripciones fueron realizadas por el Servicio de Nefrología. El resto de Servicios implicados en estas prescripciones han sido Hematología (1,8%), Medicina Interna (0,6%) y Geriátría (0,6%).

El perfil de prescripción de AEE en función del tipo de pacientes fue el siguiente:

- Prediálisis: 50,5% de los pacientes (25,0% epoetina α/β , 37,2% darbepoetina α , 37,8% CERA).
- Trasplante renal funcionante: 18,6% de los pacientes (1,6% epoetina α/β , 24,2% darbepoetina α , 74,2% CERA).
- Diálisis: 30,9% de los pacientes (89,3% HD y 10,7% DP) (35,0% epoetina α/β , 58,2% darbepoetina α , 6,8% CERA).

En el Gráfico 3 se puede observar la utilización de los AEE estratificada por tipo de paciente.

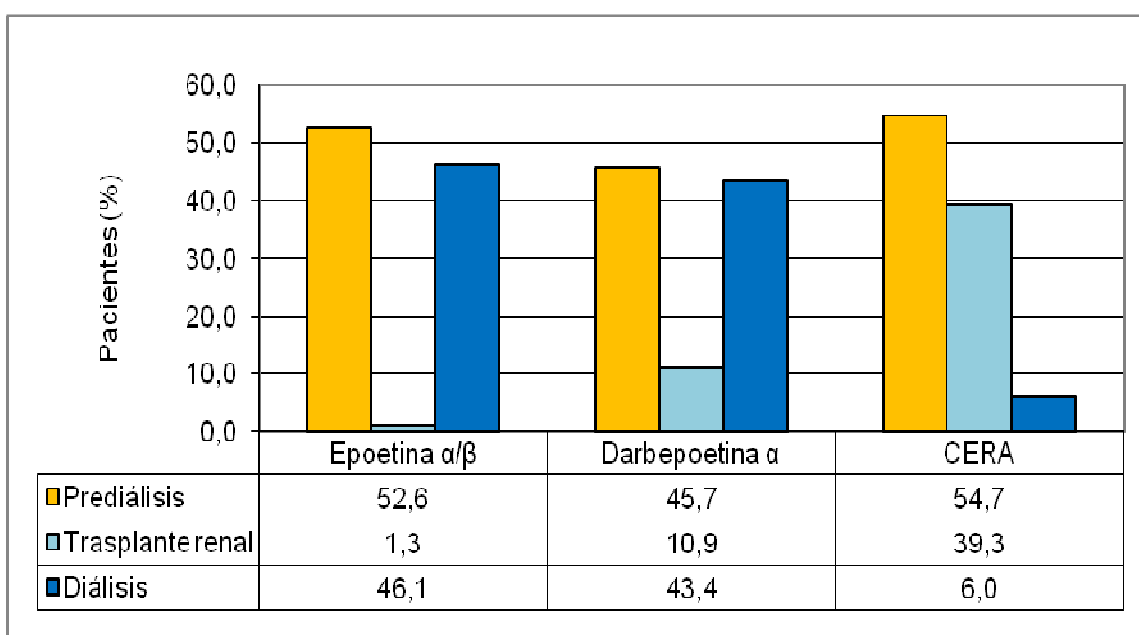


Gráfico 3.- Perfil de prescripción de los agentes estimulantes de la eritropoyesis en función del tipo de paciente.

4.2.2.- Efectividad

La mediana (p25-p75) de los niveles de Hb de los pacientes incluidos en el estudio fue de 11,9 (11,1-12,7) g/dl. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre estos niveles según el AEE utilizado:

epoetina α/β (11,9 [11,3-12,5] g/dl); darbepoetina α (11,9 [11,1-12,8] g/dl); CERA (12,1 [11,0-12,8] g/dl), $p=0,860$.

4.2.2.1.- Niveles óptimos de Hb

El objetivo terapéutico del tratamiento de la anemia secundaria a ERC con AEE es conseguir un nivel de Hb entre 10-12 g/dl. De los 333 pacientes incluidos, 24 (7,2%) tenían una Hb <10 g/dl, 154 (46,2%) entre 10-12 g/dl y 155 (46,5%) mayor a 12 g/dl. En la Tabla 10 se muestran las características demográficas y los parámetros bioquímicos y hematológicos de los pacientes según los niveles de Hb. La única variable en la que se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos fue el IST, mayor en los pacientes con niveles de Hb más elevados.

Tabla 10.- Variables en función del nivel de Hb.

	Hb <10 g/dl	Hb= 10-12 g/dl	Hb >12 g/dl
Edad (años)	79,3 (57,8-82,5)	76,0 (63,2-81,5)	71,3 (55,7-80,7)
Sexo (% mujeres)	66,7%	53,9%	49,0%
IMC (kg/m²)	24,1 (21,0-27,5)	27,0 (24,3-31,1) *	26,4 (24,1-29,7)
Cr (mg/dl)	2,57 (1,72-4,09)	2,66 (1,92-4,13)	2,47 (1,27-4,66)
FG MDRD-4 (ml/min/1,73m²)	23,3 (10,9-42,46)	21,5 (11,9-29,6)	23,4 (11,0-36,0)
Albumina (g/dl)	4,0 (3,7-4,4)	4,2 (3,9-4,4)	4,0 (3,9-4,5)
PCR (mg/dl)	0,30 (0,18-1,66)	0,57 (0,20-1,58)	0,30 (0,11-0,90)
IST (%)	20,0 (16,0-31,5)	27,0 (21,0-34,0) *	33,0 (26,5-42,0) *#
Ferritina (mcg/l)	179 (28-332)	191 (86-368)	181 (92-301)
Folato (mcg/l)	7,1 (5,1-10,3)	6,3 (3,9-14,6)	5,9 (4,0-11,6)
Vitamina B12 (ng/l)	417 (272-619)	494 (359-610)	463 (367-611)
PTH (ng/l)	237 (151-424)	216 (124-371)	268 (142-444)

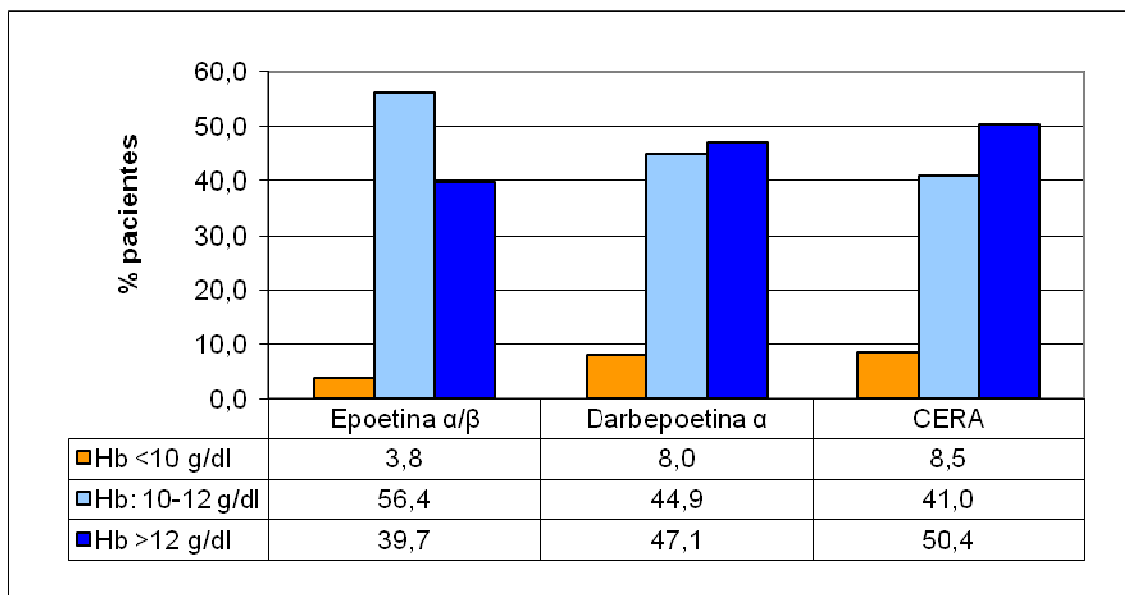
Los datos se han expresado con la mediana (p25-p75).

Cr: creatinina sérica; FG MDRD-4: filtrado glomerular según la fórmula del estudio *Modification of Diet in Renal Disease*; Hb: hemoglobina; IST: índice de saturación de la transferrina; PTH: paratohormona.

*Diferencias estadísticamente significativas con el grupo Hb <10 g/dl ($p<0,05$).

#Diferencias estadísticamente significativas con el grupo Hb= 10-12 g/dl ($p<0,05$).

En el Gráfico 4 se muestran los porcentajes de pacientes en los distintos rangos de Hb para cada AEE. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos ($p=0,741$).



Hb: hemoglobina.

Gráfico 4.- Distribución de los pacientes según los niveles de hemoglobina para cada agente estimulante de la eritropoyesis.

4.2.2.2.- Asociación de los niveles de Hb con el resto de variables

Se analizó si existía alguna correlación entre los niveles de Hb y el resto de las variables registradas. Se encontró una asociación entre la Hb y las siguientes variables:

- **Albúmina:** existe correlación positiva entre albúmina y Hb (coeficiente de correlación $[r]=0,124$, $p=0,028$).
- **Índice de Saturación de la Transferrina:** existe correlación positiva entre IST y Hb ($r=0,294$, $p<0,001$). Al desglosar por tipo de AEE, esta correlación se mantiene para todos ellos (epoetina α/β [$r=0,349$, $p=0,006$], darbepoetina α [$r=0,298$, $p=0,001$] y CERA [$r=0,240$, $p=0,028$]).

• **Tipo de Consulta:** se han encontrado diferencias estadísticamente significativas de los niveles de Hb entre los pacientes seguidos por los siguientes tipos de consulta:

- Consulta externa de Nefrología vs Consulta post-trasplante renal ($p=0,015$).
- Consulta previa a diálisis vs Consulta post-trasplante renal ($p=0,015$).

En la Tabla 11 se detallan los niveles de Hb para cada tipo de consulta.

Tabla 11.- Niveles de Hb según el tipo de consultas en las que son seguidos los pacientes.

Tipos de consultas	Hb (g/dl)
Consulta externa de Nefrología	11,6 (10,8-12,4)
Consulta previa a diálisis	11,8 (11,1-12,3)
Consulta de diálisis peritoneal	12,5 (11,6-12,4)
Consulta de hemodiálisis	12,0 (11,5-12,9)
Consulta post-trasplante renal	12,6 (11,5-13,6)
Consulta de otros servicios médicos	11,6 (9,9-13,6)

Los datos se han expresado con la mediana (p25-p75).

Hb: hemoglobina.

• **Trasplante renal:** los pacientes poseedores de un trasplante renal funcionando presentaron mayores niveles de Hb que los pacientes en prediálisis ($p < 0,001$): 12,6 (11,5-13,6) g/dl vs 11,7 (10,9-12,4) g/dl, respectivamente. Al estratificarlos por AEE, sólo se encontraron diferencias aquellos que recibían CERA ($p < 0,001$).

Se realizó un análisis con el fin de comprobar si existían diferencias en alguna variable entre los pacientes en cada rango de Hb (<10 g/dl, 10-12 g/dl, >12 g/dl). Sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas para los tres rangos respecto a los valores de IST ($p < 0,001$), donde se observó que a mayor porcentaje de IST mayor era el nivel de Hb (Tabla 12).

Tabla 12.- Valores del IST en función de los niveles de Hb.

Niveles Hb (g/dl)	IST (%)
<10 g/dl	23,0 (16,0-31,5)
10-12 g/dl	27,0 (21,0-34,0)
>12 g/dl	33,0 (26,5-42,0)

Los datos se han expresado con la mediana (p25-p75).

Hb: hemoglobina; IST: índice de saturación de la transferrina.

4.2.3.- Seguridad

4.2.3.1.- Pacientes con Hb >12 g/dl

De los 333 pacientes incluidos, 155 (46,5%) presentaban un nivel de Hb superior a 12 g/dl. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con Hb >12 g/dl tratados con los distintos AEE ($p=0,741$): 31 (39,7%) pacientes con epoetina α/β , 65 (47,1%) pacientes con darbepoetina α y 59 (50,4%) pacientes con CERA.

4.2.3.2.- Pacientes con Hb >13 g/dl

55 (16,5%) pacientes de los 333 incluidos presentaban un nivel de Hb superior a 13 g/dl. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los distintos AEE ($p=0,639$): 9 (11,5%) pacientes con epoetina α/β , 24 (17,4%) pacientes con darbepoetina α y 22 (18,8%) con CERA.

Se evaluó si existían diferencias en las distintas variables estudiadas entre los pacientes con Hb ≤ 12 g/dl y con Hb >12 g/dl; y para Hb ≤ 13 g/dl y Hb >13 g/dl; pero no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para ninguna variable entre estos grupos.

4.2.4.- Dosis equipotentes de los AEE

Las dosis mensuales utilizadas de cada AEE se han representado en la Tabla 13 mediante la variable “dosis/paciente-mes”.

Tabla 13.- Dosis de los AEE utilizadas en la práctica clínica.

	Epoetina α/β	Darbepoetina α	CERA
Dosis/paciente-mes	12.857,1 (8.571,0-21.714,3) UI	85,7 (42,9-128,6) mcg	75,0 (50,0-100,0) mcg

Los datos se han expresado con la mediana (p25-p75).

AEE: agentes estimulantes de la eritropoyesis.

Según las medianas de las dosis obtenidas, y considerando la dosis de darbepoetina α como la unidad de dosis, en la Tabla 14 se han establecido las correlaciones entre las dosis equipotentes de los distintos AEE.

Tabla 14.- Relación de dosis equipotentes de los AEE utilizadas en la práctica clínica.

	Epoetina α/β	Darbepoetina α	CERA
Dosis/paciente-mes equipotente	150,0 UI	1,0 mcg	0,9 mcg

AEE: agentes estimulantes de la eritropoyesis.

Se ha estudiado la posible asociación de las dosis prescritas con todas las variables registradas. La correlación más importante se ha obtenido entre la dosis y el trasplante renal funcionante, el proceso de diálisis y el IST.

4.2.4.1.- Relación de la dosis con los niveles de Hb

En la Tabla 15 están representadas las dosis de los AEE en función de los niveles de Hb de los pacientes. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas para epoetina α/β entre los pacientes con Hb <10 g/dl y Hb >12 g/dl ($p= 0,048$) y entre los pacientes con Hb= 10-12 g/dl y Hb >12 g/dl ($p=$

0,012); y para CERA entre los pacientes con Hb <10 g/dl y Hb >12 g/dl ($p=0,041$).

Tabla 15.- Dosis de los AEE en función de los niveles de Hb.

	Dosis/paciente-mes de epoetina α/β (UI)	Dosis/paciente-mes de darbepoetina α (mcg)	Dosis/paciente-mes de CERA (mcg)
Hb <10 g/dl	25.714,3 (12.857,1-25.714,3)	85,7 (42,9-160,0)	40,0 (30,0-100,0)
Hb= 10-12 g/dl	17.142,9 (8.571,4-25.714,3)	85,7 (42,9-128,6)	75,0 (50,0-100,0)
Hb >12 g/dl	10.714,3 (6.000,0-17.142,9)	85,7 (42,9-128,6)	75,0 (50,0-100,0)

Los datos se han expresado con la mediana (p25-p75).

AEE: agentes estimulantes de la eritropoyesis; Hb: hemoglobina.

4.2.4.2.- Relación de la dosis con el tipo de paciente

En la Tabla 16 se describe la dosis/paciente-mes para cada AEE según el tipo de paciente.

Tabla 16.- Dosis de los AEE en función del tipo de paciente.

		Epoetina α/β (UI)	Darbepoetina α (mcg)	CERA (mcg)
Dosis/paciente-mes	Prediálisis	10.714,3 (8.000,0-21.428,6)	85,7 (40,0-128,6)	50,0 (30,0-75,0)
	Trasplante renal	12.857,1 (12.857,1-12.857,1)	94,3 (68,6-171,4)	100,0 (93,8-150,0)
	Diálisis	17.571,4 (9.964,3-32.142,9)	85,7 (42,9-128,6)	200,0 (50,0-250,0)

AEE: agentes estimulantes de la eritropoyesis.

Se han encontrado las siguientes diferencias estadísticamente significativas:

- Epoetina α/β : existen diferencias entre la dosis de los pacientes en prediálisis y los pacientes en diálisis ($p=0,002$).

- CERA: existen diferencias entre la dosis de los pacientes en prediálisis y los pacientes con trasplante renal funcionante ($p < 0,001$) y entre las dosis de los pacientes en prediálisis y los pacientes en diálisis ($p = 0,004$).

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los paciente en HD y DP para ninguno de los AEE.

4.2.4.3.- Relación de la dosis con los depósitos de hierro

En la Tabla 17 se describen las medianas de las dosis utilizadas de cada AEE en función del porcentaje de IST. Para todos los tipos de AEE la dosis es superior en aquellos pacientes con IST $< 20\%$, respecto a los otros dos grupos ($p < 0,05$). No se encontraron diferencias entre el grupo con IST = 20-40% y el grupo con IST $> 40\%$.

Tabla 17.- Dosis de los AEE en función del IST.

		Epoetina α/β (UI)	Darbepoetina α (mcg)	CERA (mcg)
Dosis/paciente-mes	IST $< 20\%$	21.571,4 (12.648,9-25714,3)	102,1 (60,0-220,7)	75,0 (50,0-100,0)
	IST = 20-40%	11.290,0 (8.000,0-25.714,3)	73,1 (42,9-128,6)	50,0 (30,0-100,0)
	IST $> 40\%$	15.857,1 (8.532,3- 23.100,8)	70,8 (60,0-149,3)	50,0 (30,0-100,0)

Los datos se han expresado con la mediana (p25-p75).

AEE: agentes estimulantes de la eritropoyesis; IST: índice de saturación de la transferrina.

En la Tabla 18 se describen las medianas de las dosis utilizadas de cada AEE en función de los niveles de ferritina. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas al comparar los distintos grupos.

Tabla 18.- Dosis de los AEE en función de los niveles de ferritina.

		Epoetina α/β (UI)	Darbepoetina α (mcg)	CERA (mcg)
Dosis/paciente-mes	Ferritina <100 mcg/l	18.000,0 (8.500,0, 25.714,3)	85,7 (42,1-128,6)	75,0 (50,0-100,0)
	Ferritina= 100-200 mcg/l	19.142,9 (8.571,4-25.714,3)	85,7 (42,9-128,6)	50,0 (50,0-100,0)
	Ferritina >200 mcg/l	12.857,9 (9.621,0-23.100,8)	80,0 (46,1-139,2)	75,0 (30,0-100,0)

Los datos se han expresado con la mediana (p25-p75).

AEE: agentes estimulantes de la eritropoyesis.

4.2.5.- Coste de los AEE

El coste mensual de cada tipo de AEE está representado en la Tabla 19 mediante el “coste/paciente-mes” (dosis mensual prescrita x coste de la unidad de dosis). Aunque el coste/paciente-mes es inferior para epoetina α/β , no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los tres AEE.

Tabla 19.- Coste de los distintos tipos de AEE.

	Epoetina α/β	Darbepoetina α	CERA
Coste/paciente-mes (euros)	110,6 (63,8-191,3)	144,0 (72,0-216,0)	147,5 (98,3-196,7)

Los datos se han expresado con la mediana (p25-p75).

AEE: agentes estimulantes de la eritropoyesis.

Al analizar las medianas del coste/paciente-mes agrupando los AEE según una semivida corta (epoetina α/β) y una semivida larga (darbepoetina α y CERA), se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p= 0,017$): 110,6 (63,8-191,3) euros vs 144,0 (72,0-216,0) euros, respectivamente.

También se analizó el coste de los AEE utilizados en los pacientes con distintos niveles de Hb (<10 g/dl, 10-12 g/dl, >12 g/dl), pero no se encontró ninguna correlación entre estos rangos de Hb y el coste. Se obtuvo una mediana (p25-

p75) de 126,0 (62,3-200,4) euros para aquellos pacientes con unos niveles de Hb <10 g/dl; 144,0 (72,0-216,0) euros para un nivel de Hb entre 10-12 g/dl y 115,2 (72,0-196,7) euros para un nivel de Hb >12 g/dl.

Por otro lado, se estudió la asociación del coste con todas las variables registradas. La correlación más importante se ha visto con el trasplante renal funcionante, el proceso de diálisis y el IST.

4.2.5.1.- Relación del coste con el tipo de paciente

En la Tabla 20 se describe el coste/paciente-mes en función del tipo de paciente. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el coste/paciente-mes entre los pacientes en prediálisis y los pacientes con trasplante renal funcionante ($p < 0,001$) y entre los pacientes en prediálisis y los pacientes en diálisis ($p = 0,002$). Al analizar el coste/paciente-mes entre los pacientes en HD y DP no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,409$).

Tabla 20.- Coste global de los AEE en función del tipo de paciente.

	Prediálisis	Trasplante renal	Diálisis
Coste/paciente-mes (euros)	98,4 (59,0-191,3)	144,0 (72,0-255,1)	166,7 (147,5-288,0)

Los datos se han expresado con la mediana (p25-p75).

AEE: agentes estimulantes de la eritropoyesis.

En el Gráfico 5 se representa el coste/paciente-mes para cada AEE estratificado por el tipo de paciente.

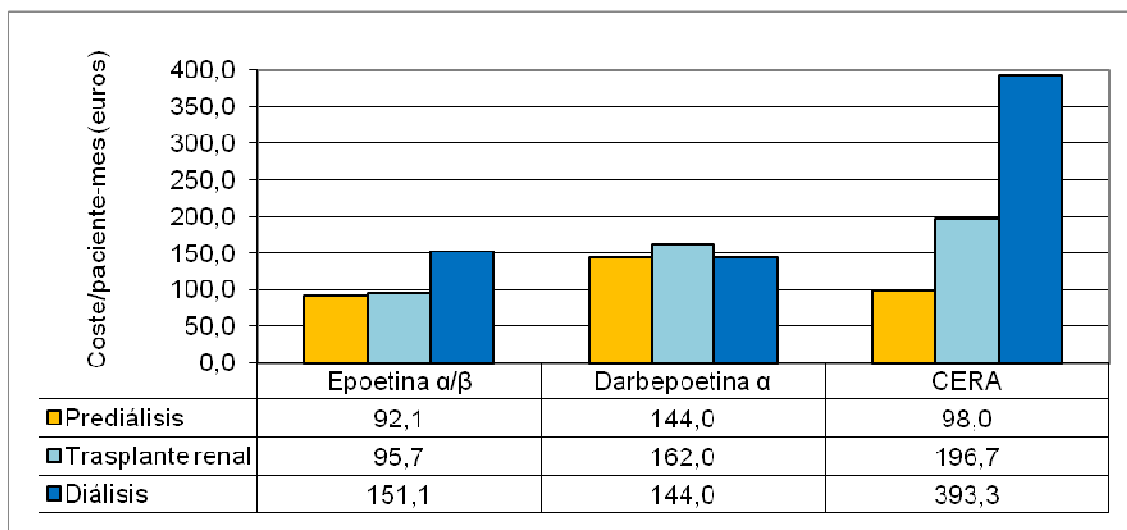


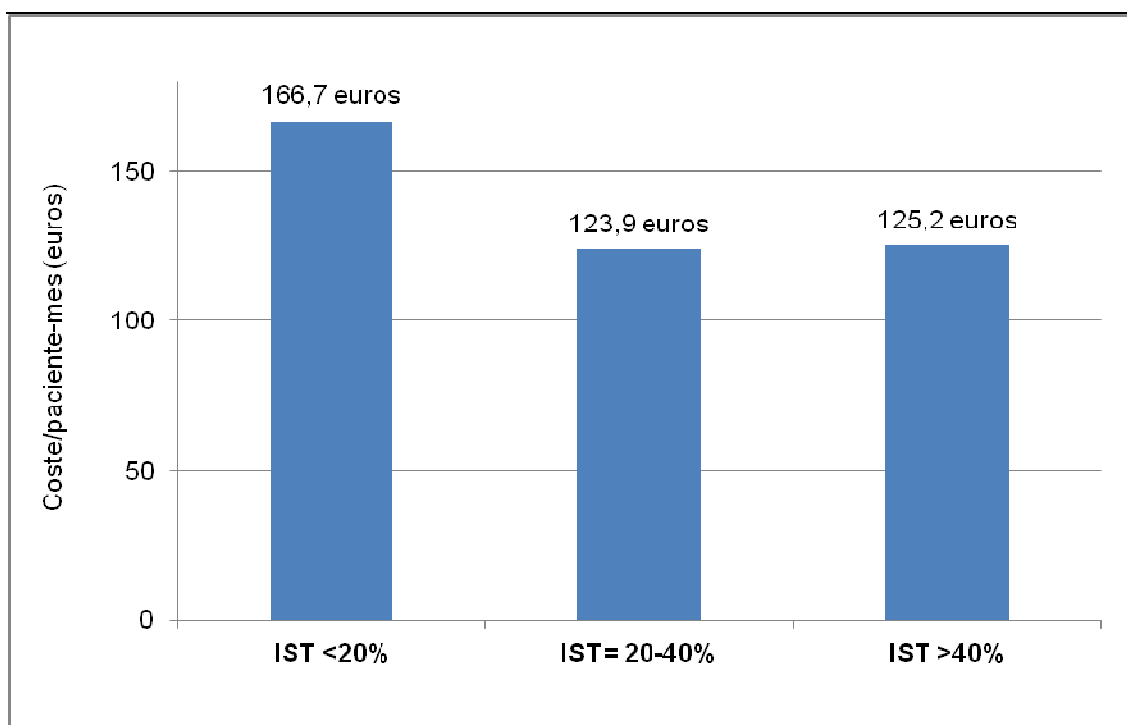
Gráfico 5.- Coste/paciente-mes en función del tipo de paciente.

Se han encontrado las siguientes diferencias estadísticamente significativas en el coste según el tipo de paciente:

- Epoetina α/β : entre pacientes en prediálisis y diálisis ($p= 0,006$) y entre trasplante renal y diálisis ($p< 0,001$).
- CERA: entre pacientes en prediálisis y con trasplante renal funcionando ($p <0,001$), entre pacientes en prediálisis y en diálisis ($p= 0,004$) y entre trasplante renal funcionando y diálisis ($p= 0,038$).

4.2.5.2.- Relación del coste con los depósitos de hierro

En el Gráfico 6 se representa el coste/paciente-mes (euros) según el IST. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los costes de los pacientes con IST $<20\%$ y los pacientes con IST= 20-40% y los pacientes con IST $>20\%$ ($p= 0,001$ y $p= 0,033$, respectivamente).



IST: índice de saturación de la transferrina.

Gráfico 6.- Coste/paciente-mes en función del IST.

En la Tabla 21 se describe el coste/paciente-mes en función del IST. Para todos los tratamientos el coste fue superior en aquellos pacientes con IST <20% respecto a los grupos de IST= 20-40% e IST >40%. Entre los grupos IST= 20-40% e IST> 40% no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para ninguno de los AEE.

Tabla 21.- Coste de los AEE en función del IST.

	Coste/paciente-mes de epoetina α/β (euros)	Coste/paciente-mes de darbepoetina α (euros)	Coste/paciente-mes de CERA (euros)
IST <20%	175,4 (94,1-198,8)	171,6 (100,8-370,9)	147,5 (98,3-196,7)
IST= 20-40%	92,6 (59,9-171,3)	128,0 (74,4-255,6)	98,3 (59,0-196,7)
IST >40%	100,9 (59,9-188,7)	125,5 (87,2-255,6)	99,6 (55,8-183,2)

Los datos se han expresado con la mediana (p25-p75).

AEE: agentes estimulantes de la eritropoyesis; IST: índice de saturación de la transferrina.

En el Gráfico 7 se representa el coste/paciente-mes según la ferritina. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos de pacientes.

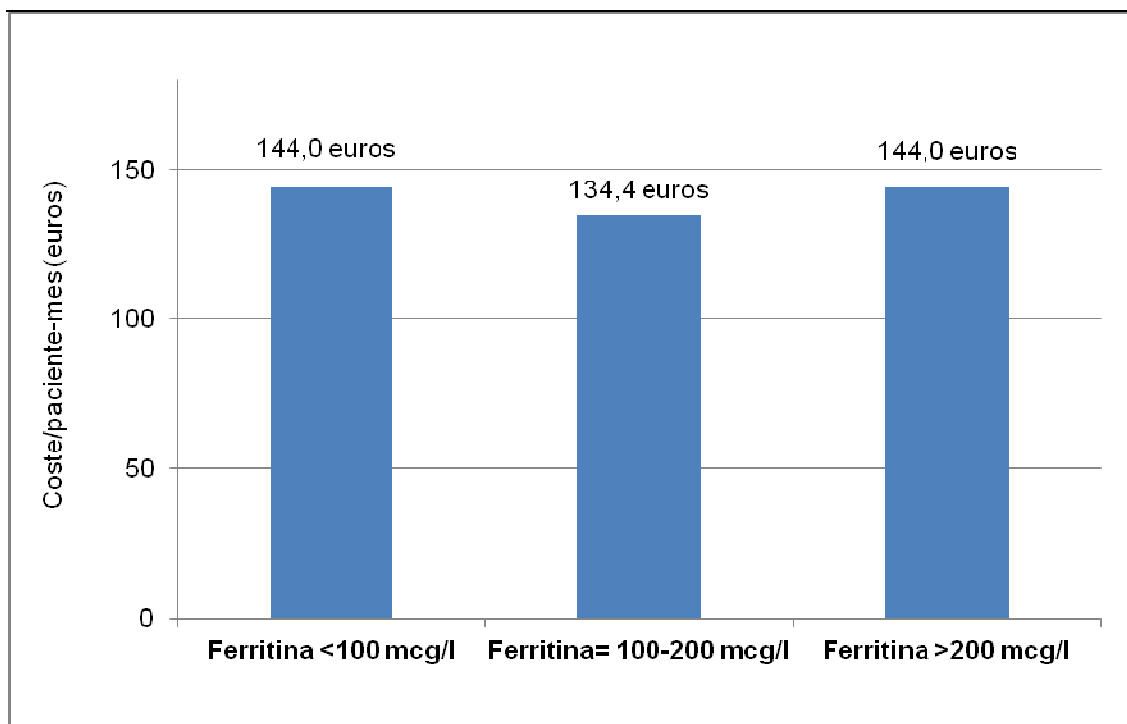


Gráfico 7.- Coste/paciente-mes en función de la ferritina.

En la Tabla 22 se representa el coste/paciente-mes para cada AEE en función de la ferritina. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de pacientes con distintos niveles de ferritina para ninguno de los AEE.

Tabla 22.- Coste de los AEE en función de los niveles de ferritina.

	Coste/paciente-mes de epoetina α/β (euros)	Coste/paciente-mes de darbepoetina α (euros)	Coste/paciente-mes de CERA (euros)
Ferritina <100 mcg/l	154,8 (63,8-191,3)	144,0 (70,8-216,0)	144,3 (89,7-196,7)
Ferritina= 100-200 mcg/l	134,8 (44,4-201,3)	144,0 (72,0-216,0)	95,4 (98,3-196,7)
Ferritina> 200 mcg/l	110,6 (63,8-188,5)	137,1 (70,8-205,5)	144,4 (82,0-179,7)

Los datos se han expresado con la mediana (p25-p75).

AEE: agentes estimulantes de la eritropoyesis.

4.2.6.- Índice de resistencia a eritropoyetina

La mediana (p25-p75) del IRE para cada AEE fue: epoetina α/β (4,85 [2,31-7,30] UI/kg/sem/g/dl), darbepoetina α (0,021 [0,012-0,040] mcg/kg/sem/g/dl) y CERA (0,018 [0,012-0,035] mcg/kg/sem/g/dl). El porcentaje de hiporrespondedores, considerando hiporrespuesta cuando la dosis de epoetina α/β es mayor a 300 UI/kg/semana o la dosis de darbepoetina α o CERA es mayor a 1,5 mcg/kg/semana, fue 3,8% en epoetina α/β , 6,5% en darbepoetina α y 0,0% en CERA.

4.2.6.1. Variables categóricas en las que se ha encontrado una asociación con el IRE para cada AEE

Relación con el sexo

El IRE fue mayor en el caso de las mujeres. Aunque no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas al estratificar por AEE, sí se encontraron al analizar a todos los pacientes mediante el IRE ajustado (Tabla 23).

Tabla 23.- Valores del IRE de cada AEE en función del sexo.

	IRE de epoetina α/β (UI/kg/sem) /(g/dl)	IRE de darbepoetina α (mcg/kg/sem) /(g/dl)	IRE de CERA (mcg/kg/sem) /(g/dl)	IRE ajustado (unidades/kg/sem/)(g/dl)
Mujeres	5,91 (2,51-9,57)	0,025 (0,012-0,047)	0,020 (0,012-0,036)	5,81 (2,43-8,78)
Hombres	3,77 (2,20-6,90)	0,017 (0,011-0,034)	0,015 (0,011-0,032)	3,96 (2,31-5,70)
Significación estadística (p)	0,122	0,184	0,148	0,039

Los datos se han expresado con la mediana (p25-p75).

AEE: agente estimulante de la eritropoyesis; IRE: índice de resistencia a eritropoyetina.

Relación con el tipo de paciente

En la Tabla 24 se representa el IRE en función del tipo de paciente de forma global (IRE ajustado) y por AEE.

Tabla 24.- Valores del IRE de cada AEE en función del tipo de paciente.

	IRE de epoetina α/β (UI/kg/sem)/ (g/dl)	IRE de darbepoetina α (mcg/kg/sem)/ (g/dl)	IRE de CERA (mcg/kg/sem)/ (g/dl)	IRE ajustado (unidades/kg/ sem)/(g/dl)
Prediálisis	3,23 (2,16-6,60)	0,019 (0,012-0,033)	0,014 (0,009-0,021)	3,23 (2,08-6,61)
Trasplante renal	3,42 (3,42-3,42)	0,025 (0,014-0,043)	0,033 (0,024-0,042)	5,45 (3,35-8,56)
Diálisis	6,11 (3,43-10,43)	0,025 (0,011-0,043)	0,042 (0,012-0,084)	5,81 (2,67-8,98)

Los datos se han expresado con la mediana (p25-p75).

AEE: agente estimulante de la eritropoyesis; IRE: índice de resistencia a eritropoyetina.

Se han encontrado las siguientes diferencias estadísticamente significativas respecto al IRE:

- Epoetina α/β : entre pacientes en prediálisis y pacientes en diálisis ($p=0,005$) y entre pacientes con trasplante renal funcionando y pacientes en diálisis ($p=0,012$).
- CERA: entre pacientes en prediálisis y pacientes con trasplante renal funcionando ($p<0,001$) y entre pacientes en prediálisis y pacientes en diálisis ($p=0,044$).

Al analizar el IRE ajustado se han encontrado diferencias entre los pacientes en prediálisis y los pacientes con trasplante renal funcionando ($p<0,001$) y entre los pacientes en prediálisis y los pacientes en diálisis.

Respecto a los distintos tipos de diálisis, sólo se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre HD y DP en epoetina α/β ($p=0,007$), con un IRE de 6,15 (UI/kg/sem)/(g/dl) y 4,48 (mcg/kg/sem)/(g/dl), respectivamente.

Relación con el IST

En la Tabla 25 se puede ver que el IRE fue mayor para aquellos pacientes con un IST <20%, donde se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes con IST <20% y el grupo con IST= 20-40% y entre el grupo con IST <20% y con IST >40 % para todos los AEE.

Tabla 25.- Valores del IRE de cada AEE en función del IST.

	IRE de epoetina α/β (UI/kg/sem)/ (g/dl)	IRE de darbepoetina α (mcg/kg/sem)/ (g/dl)	IRE de CERA (mcg/kg/sem)/ (g/dl)	IRE ajustado (unidades/kg/ sem)/(g/dl)
IST <20%	6,09 (4,71-7,64)	0,036 (0,015-0,062)	0,018 (0,012-0,037)	5,77 (4,32-7,87)
IST= 20-40%	3,90 (2,24-6,70)	0,019 (0,011-0,033)	0,014 (0,011-0,034)	3,13 (1,87-7,37)
IST >40%	4,12 (2,78-7,06)	0,017 (0,011-0,029)	0,013 (0,011-0,036)	3,67 (2,78-7,08)

Los datos se han expresado con la mediana (p25-p75).

AEE: agente estimulante de la eritropoyesis; IRE: índice de resistencia a eritropoyetina; IST: índice de saturación de la transferrina.

Por otro lado, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el IRE al estratificar entre los pacientes con distintos niveles de ferritina para ninguno de los AEE ni al analizar el IRE ajustado.

4.2.6.2.- Variables continuas en las que se ha encontrado una correlación con IRE para cada AEE

Epoetina α/β

- Albúmina ($r = -0,370$, $p = 0,002$).
- PCR ($r = 0,299$, $p = 0,033$).
- IST ($r = -0,341$, $p = 0,009$).

Darbepoetina α

- Peso ($r = -0,288$, $p = 0,001$).
- IMC ($r = -0,211$, $p = 0,021$).
- IST ($r = -0,190$, $p = 0,046$).

CERA

- Peso ($r = -0,312$, $p = 0,002$).
- IST ($r = -0,271$, $p = 0,010$).

Todos los pacientes

El IRE ajustado se asoció correlacionó de forma significativa con:

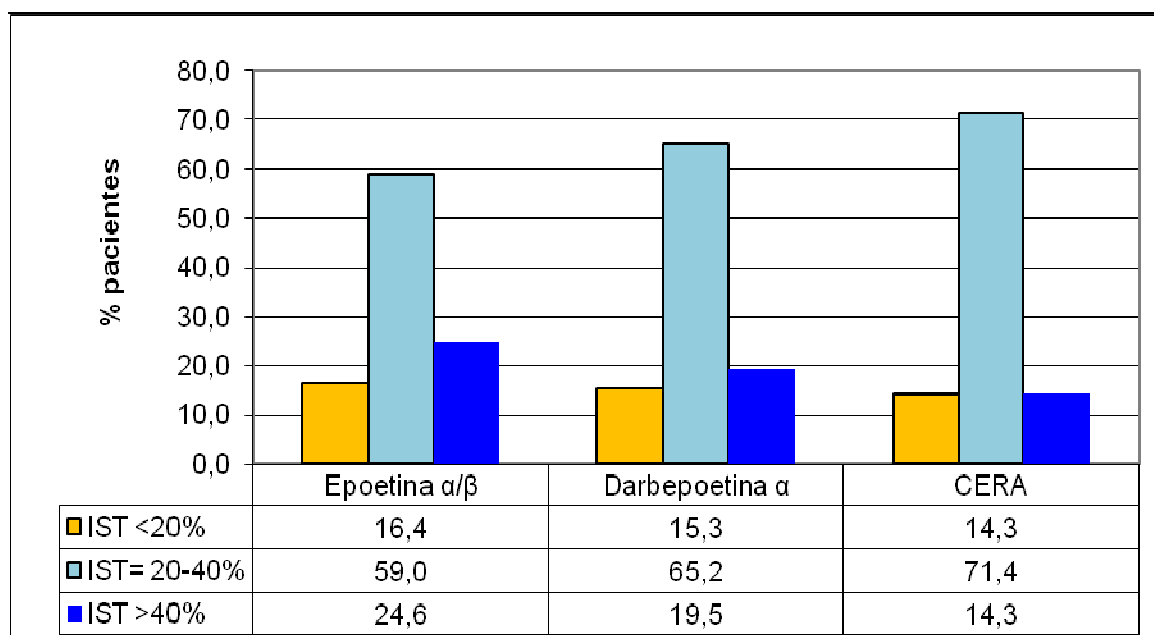
- IMC ($r = -0,201$, $p = 0,001$).
- Albúmina ($r = -0,234$, $p = 0,016$).
- IST ($r = -0,199$, $p = 0,024$).

4.2.7.- Depósitos de hierro

4.2.7.1.- Asociación de los depósitos de hierro con las variables estudiadas

4.2.7.1.1.- Índice de Saturación de la Transferrina

El 15,2% de los pacientes tenían un IST $<20\%$, el 66,2% un IST $= 20-40\%$ y el 18,6% un IST $>40\%$. En el Gráfico 8 se han estratificado estos valores según el AEE, entre los cuales no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de pacientes en cada grupo de IST para los distintos AEE ($p = 0,870$).



IST: índice de saturación de la transferrina.

Gráfico 8.- Distribución de los pacientes en función del IST.

- Relación con los niveles de Hb

En la Tabla 26 están analizados los niveles de Hb en función del IST. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de Hb entre todos los grupos de IST para todos los AEE, salvo entre IST= 20-40% e IST >40% para darbepoetina α ($p=0,653$).

Tabla 26.- Niveles de Hb para cada AEE en función del IST.

	Niveles de Hemoglobina (g/dl)			
	Epoetina α/β	Darbepoetina α	CERA	Total
Pacientes con IST <20%	11,6 (10,9-11,8)	11,2 (10,1-11,7)	11,0 (9,9-11,8)	11,3 (10,3-12,2)
Pacientes con IST= 20-40%	11,7 (11,0-12,5)	11,9 (11,1-12,6)	12,0 (10,9-12,8)	11,8 (11,0-12,7)
Pacientes con IST >40%	12,2 (11,1-11,7)	11,9 (11,3-12,9)	12,3 (10,9-13,1)	12,2 (11,1-13,0)

Los datos se han expresado con la mediana (p25-p75).

AEE: agente estimulante de la eritropoyesis; Hb: hemoglobina; IST: índice de saturación de la transferrina.

- Relación con la dosis mensual de AEE

Como ya hemos visto en el punto 4.2.4.3, los pacientes con IST <20% estaban recibiendo dosis superiores que aquellos con IST= 20-40% y con IST >40%.

4.2.7.1.2.- Ferritina

El 28,3% de los pacientes tenían una ferritina <100 mcg/l, el 26,2% una ferritina= 100-200% y el 45,5% una ferritina >200 mcg/l. En el Gráfico 9 se han estratificado estos valores según el AEE, entre los cuales no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de pacientes en cada grupo de ferritina ($p= 0,605$).

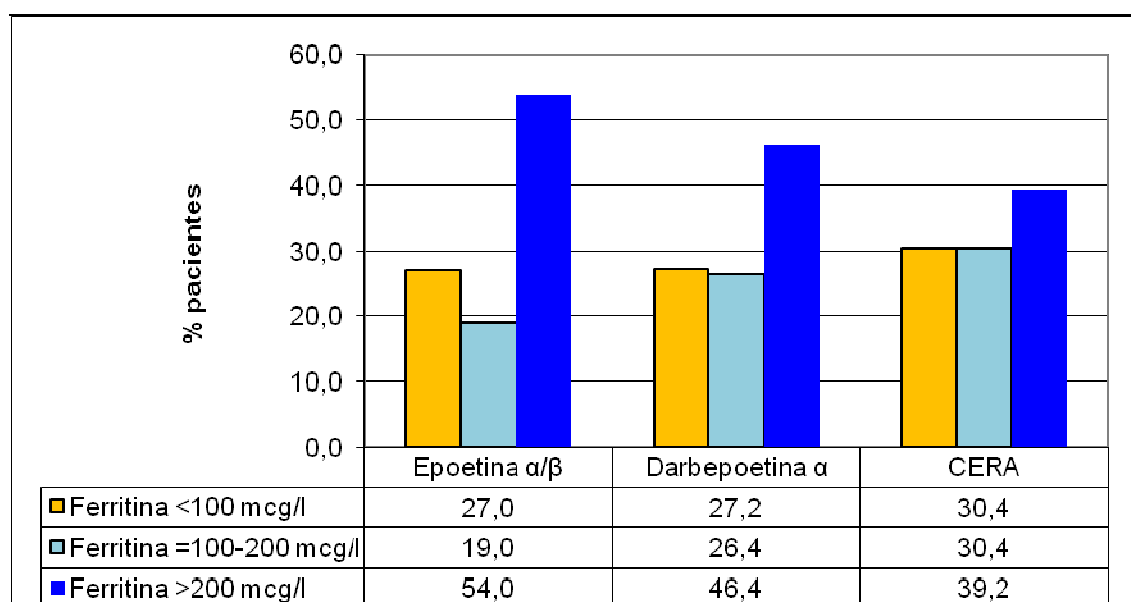


Gráfico 9.- Distribución de los pacientes en función de la ferritina.

- Relación con los niveles de Hb

En la Tabla 27 se analizan los niveles de Hb en función de la ferritina. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para ninguno de los AEE ($p= 0,298$).

Tabla 27.- Niveles de Hb para cada AEE en función de la ferritina.

	Niveles de Hemoglobina (g/dl)			
	Epoetina α/β	Darbepoetina α	CERA	Total
Ferritina <100 mcg/l	11,8 (11,1-12,3)	11,4 (10,8-12,8)	12,1 (10,2-12,9)	11,6 (10,8-12,9)
Ferritina= 100-200 mcg/l	11,8 (11,1-12,6)	11,9 (11,2-12,7)	11,8 (11,0-12,7)	11,9 (10,9-12,6)
Ferritina >200 mcg/l	11,9 (11,3-12,6)	11,8 (10,8-12,9)	12,1 (10,5-12,9)	11,8 (10,9-12,6)

Los datos se han expresado con la mediana (p25-p75).

AEE: agente estimulante de la eritropoyesis.

- Relación con la dosis mensual de AEE

Como ya hemos visto en el punto 4.2.4.3, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con distintos valores de ferritina.

4.2.7.2.- Tratamiento con hierro exógeno

En el análisis del tratamiento con hierro exógeno en los pacientes que tenían unos depósitos insuficientes de hierro según ficha técnica (IST <20% y/o ferritina <100 mcg/l), se obtuvieron los siguientes resultados:

- Un 61,9% de los pacientes con IST <20% y ferritina <100 mcg/l estaban siendo tratados con hierro de manera concomitante al tratamiento con AEE.
- Un 45,0% de los pacientes con sólo IST <20% estaban siendo tratados con hierro de manera concomitante al tratamiento con AEE.
- Un 39,0% de los pacientes con sólo ferritina <100 mcg/l estaban siendo tratados con hierro de manera concomitante al tratamiento con AEE.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al tratamiento con hierro al estratificar por AEE, ni al estratificar por tipo de paciente (prediálisis, trasplante renal y diálisis).

En un 61,5% de los pacientes la vía de administración de hierro era oral y en un 38,5% intravenosa: pacientes en prediálisis (83,3% vía oral), pacientes con trasplante renal funcionante (83,3% vía oral) y pacientes en diálisis (85,7% vía intravenosa).

5.- DISCUSIÓN

5.1.- CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES EN TRATAMIENTO CON AGENTES ESTIMULANTES DE LA ERITROPOYESIS

En nuestro hospital, los cuatro principales AEE (epoetina α , epoetina β , darbepoetina α y CERA) están disponibles en la Guía Farmacoterapéutica con las mismas condiciones de utilización para el tratamiento de la anemia secundaria a la ERC. Por lo tanto, los resultados obtenidos nos permiten conocer la situación real del tratamiento de la anemia por ERC con AEE en la práctica clínica habitual en un hospital general universitario.

El diseño transversal del estudio hizo necesario definir estrictos criterios de exclusión con el fin de seleccionar una muestra de pacientes lo más homogénea posible, y garantizar, en cierta manera, la estabilidad de los mismos desde el punto de vista clínico y farmacoterapéutico. De ahí, que de los 607 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión, finalmente sólo se incluyeran 333 pacientes. Esta importante reducción de la muestra inicial fue básica para garantizar una consistencia en los resultados y minimizar posibles sesgos.

5.1.1.- Características demográficas y antropométricas

En primer lugar, cabe destacar la elevada edad de los pacientes incluidos en el estudio (mediana= 75,2 años) en relación a otros trabajos llevados a cabo con estos fármacos. En los estudios pivotaes presentados a la autoridades sanitarias para la aprobación de la comercialización de darbepoetina α y CERA, los pacientes incluidos tenían una media de edad entre 59 y 65 años^{115,116,117,118}. Es lógico pensar que en los ensayos clínicos la edad media en este tipo de pacientes sea inferior a la de la práctica clínica habitual, pues una mayor edad está asociada a situaciones clínicas y comorbilidades que supondrían la exclusión del ensayo. Sin embargo, hemos observado que la edad de nuestros pacientes también es superior a la descrita en otros estudios observacionales realizados en la práctica clínica, donde la edad media no supera los 70 años^{119,120,121}.

Se ha visto que una elevada edad representa un factor de riesgo para la ERC. En el estudio EPIRCE sobre la prevalencia de la ERC en España, se vio que de los 578 pacientes mayores de 64 años estudiados, el 21,4% estaban entre el estadio 3 y 5 de ERC, frente al 3,3% en los menores de 64 años¹²². La media de esperanza de vida de 82 años en la población española nos hace pensar que el mayor porcentaje de individuos con ERC se encontrará próximo a la edad de nuestros pacientes. Sin embargo, en general, la edad media de los pacientes tratados con AEE es inferior a la de los pacientes con ERC, ya que este tratamiento está indicado cuando la corrección de la anemia pueda mejorar la calidad de vida^{9,25}, lo que en determinados pacientes de edades muy avanzadas no es posible.

El porcentaje de hombres y mujeres fue similar (52,6% mujeres vs 47,4% hombres), sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas. La distribución de los sexos en estudios con AEE suele ser muy homogénea. El porcentaje de hombres se encuentra entre el 43% y 59%, sin que existan diferencias estadísticamente significativas en la mayoría de los estudios^{115,116,117,120,121,123}.

La mediana del IMC de nuestros pacientes fue 26,4 kg/m², es decir, la mayoría se encontraban en situación de sobrepeso¹²⁴. Al comparar este resultado con otros publicados, se ha visto que el IMC es un dato que normalmente no se recoge en este tipo de estudios. Sin embargo, se ha comprobado que está relacionado con la ERC¹²⁵. En el estudio EPIRCE¹²², un incremento en el IMC se asoció con la presencia de ERC, con un OR= 2,3 (1,4-4,0) para un IMC= 25-30 kg/m² y con un OR= 3,5 (2,0-6,0) para un IMC> 30 kg/m². Tras ajustar todas las variables según un modelo de regresión logística multivariante, la obesidad (IMC >30 kg/m²) siguió siendo un factor predictivo de ERC, con un OR= 1,91 (1,20-3,03). Bavbek et al propusieron que esta correlación podría deberse al estado de inflamación más común en los pacientes obesos, ya que encontraron una PCR más elevada en este tipo de pacientes, y observaron una correlación negativa entre la PCR y el FG estimado¹²⁶.

5.1.2.- Enfermedad renal crónica

5.1.2.1.- Etiología de la ERC

En nuestro trabajo, las principales etiologías de ERC son: vascular (22,3%), diabética (21,3%), glomerular (15,2%) y no filiada (14,6%). Una distribución similar a la de otros resultados publicados¹²⁷. Cabe destacar la estrecha relación entre las dos causas más comunes encontradas y la edad, que en nuestros pacientes es especialmente elevada. Sin embargo, el perfil de la etiología de la ERC ha cambiado mucho en las últimas décadas. Inicialmente, destacaban como principales causas las glomerulonefritis, las enfermedades quísticas hereditarias y las nefritis intersticiales. En la actualidad, las principales causas de la ERC son la diabetes mellitus y la hipertensión arterial^{117,123,128}. Los datos del Informe de Diálisis y Trasplante 2011, mismo año en el que se realizó nuestro estudio, muestran que las causas principales de ERC son la diabética (24,9%), la no filiada (23,5%), la vascular (14,7%) y la glomerular (11,5%)⁸. Según este informe, en los últimos años se ha producido un incremento de la etiología diabética y no filiada, y una disminución de otras causas, como la vascular, glomerular y túbulo-intersticial. Hay que tener en cuenta que los datos de este informe proceden de pacientes en TRS, y que éstos sólo representan un 49,5% de nuestra muestra. No obstante, la distribución de etiologías de dicho informe podría ser extrapolada a la población general con ERC, ya que no se ha encontrado ninguna publicación que relacione la TRS con la etiología, asociación que tampoco ha sido encontrada en nuestro estudio.

5.1.2.2.- Estadío de la ERC

En los datos obtenidos, destaca el elevado porcentaje de pacientes con enfermedad renal terminal. Un 41,4% se encontraban en estadio 5, mientras que sólo el 28,5% tenían un estadio inferior a 4. Estos resultados contrastan con los procedentes del estudio EPIRCE, que sitúa la prevalencia de la ERC en España en el 8,1%, siendo los estadios que representan una mejor funcionalidad renal los más frecuentes: 1,30% estadio 2, 6,50% estadio 3, 0,27% estadio 4 y 0,03% estadio 5¹²². Esta diferencia de resultados

simplemente refleja el aumento de la necesidad de tratamiento con AEE conforme existe un mayor deterioro de la función renal, ya que el citado estudio español de prevalencia recoge a todos los pacientes con ERC, mientras que nuestro estudio sólo incluye a aquellos tratados con AEE.

Hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la utilización de CERA respecto a epoetina α/β y a darbepoetina α en relación al estadio de ERC, ya que CERA se ha utilizado en menor proporción en pacientes con enfermedad renal terminal. Sin embargo, no existen diferencias en cuanto a efectividad y seguridad en este tipo de pacientes que justifiquen este perfil de prescripción^{47,48,50,52}. Por lo tanto, el uso de CERA, principalmente en pacientes en estadio 3 y 4, puede deberse a su ventajosa administración mensual. Esta ventaja desaparece en pacientes en hemodiálisis, ya que se les administra el AEE cuando acuden a la sesión de HD. Otro posible sesgo de prescripción, es del criterio de utilizar AEE de semivida larga (darbepoetina α y CERA) en pacientes más estables respecto a la funcionalidad renal, en los que previsiblemente la dosis se ajustaría con menor frecuencia. En este punto, destaca su uso en pacientes en prediálisis y trasplante renal, pacientes con mejores condiciones clínicas que los sometidos a diálisis. Además, cabe destacar la menor experiencia de uso de CERA, que podría llevar a los clínicos a reservarla para pacientes más estables. Existen otras circunstancias que pueden llevar a la prescripción del clínico de un AEE de larga semivida como son una baja adherencia del paciente, fobia a las agujas, pacientes que viajen frecuentemente, etc.

En nuestro estudio se analizó si existía alguna asociación entre el estadio de ERC y el resto de variables recogidas, y así poder ver cuales estaban relacionadas con el deterioro de la función renal. Se encontraron 4 variables que guardaban una correlación estadísticamente significativa con el estadio de ERC:

-Tiempo entre la analítica y la fecha de dispensación: existe una relación inversamente proporcional entre la mediana del tiempo transcurrido desde la última analítica y el estadio de ERC. Este hecho podría explicarse porque la

mejor condición clínica de un paciente presumiblemente llevará a una menor frecuencia en su control analítico. Existe una mediana de 12 días entre la analítica de los pacientes en estadio 2 respecto a los de estadio 5. A pesar de ello, estas diferencias no se consideran clínicamente relevantes.

-Proteína C reactiva: es el parámetro de inflamación por excelencia. De ahí, la relación directamente proporcional encontrada con el estadio de ERC. Un mayor estado de inflamación se ha asociado con una peor funcionalidad renal del paciente.

-Ferritina: es un indicador tanto de los niveles de hierro como de inflamación. En nuestro estudio, se ha mostrado mayor correlación con el estado inflamatorio que con los depósitos de hierro. Hemos encontrado una relación directamente proporcional entre la ferritina y el estadio de ERC.

-Paratohormona: es la hormona encargada de regular el equilibrio calcio/fósforo. Se ha encontrado una relación directamente proporcional con el estadio de ERC. Este hecho está documentado en la literatura científica. Cuando la función renal disminuye, sobre todo a partir de estadio 3, comienzan alteraciones en el equilibrio calcio/fósforo, lo que lleva a una activación de la liberación de PTH⁴⁰. Sin embargo, es en los estadios 4 y 5 cuando el hiperparatiroidismo se hace más patente¹²⁹.

5.1.2.3.- Tipo de Consulta

Con el fin de evitar posibles factores de confusión asociados a características intrínsecas de los pacientes, los hemos agrupado en 6 tipos de consultas en base al seguimiento recibido. La separación física de estas consultas existe en la práctica habitual de nuestro hospital. Al comparar los pacientes según el tipo de consulta, no se encontraron diferencias para ninguna de las variables de laboratorio analizadas, salvo la función renal entre los pacientes en diálisis (HD y DP) con el resto de consultas.

5.1.2.4.- Comorbilidades

5.1.2.4.1.- Diabetes mellitus

El 37,3% de los pacientes evaluados tenían diabetes mellitus en el momento de la inclusión, resultados muy similares a los publicados en otros estudios de AEE, donde el porcentaje de pacientes diabéticos se sitúa entre el 27% y el 45%^{93,118,123,128,130}. La presencia de DM se asocia con un mayor riesgo de ERC (OR= 2,0 [1,4-2,8])¹²². Actualmente, la nefropatía diabética constituye la principal causa de enfermedad renal terminal en el medio occidental. Del mismo modo, el principal motivo de muerte en los pacientes diabéticos es la insuficiencia renal derivada de la nefropatía diabética¹³¹.

Diversos trabajos han puesto de manifiesto una mayor prevalencia de anemia en pacientes diabéticos con deterioro renal respecto a los no diabéticos^{31,32,33}. Se ha visto que existe una mayor progresión de la enfermedad renal en pacientes diabéticos, que en el mismo tipo de pacientes sin diabetes. Además, la anemia desarrollada con DM suele ser más grave. Sin embargo, nosotros no hemos encontrado ninguna relación entre padecer esta patología y el resto de variables registradas, lo que coincide con otros datos publicados¹²⁸.

5.1.2.4.2.- Trasplante renal

En nuestra muestra, el 18,6% de los pacientes presentaban un trasplante renal funcionante. El trasplante renal es la alternativa a la diálisis una vez el paciente se encuentra en enfermedad renal terminal. De ser factible, es la opción más deseable, ya que se asocia con una mortalidad del 1,9% frente al 14,1% de la HD o el 8,1% de la DP⁸. El número de trasplantes ha ido aumentando en los últimos años. En 2011, año de nuestro estudio, se realizaron 2.498 trasplantes renales en España.

Se estima que aproximadamente el 40% de los pacientes con trasplante renal desarrollan anemia, y que la mitad de estos son tratados con AEE¹³². La principal causa es un déficit en la síntesis de eritropoyetina por la falta de hierro, pero pueden contribuir distintos factores, como la inflamación o el uso de inmunosupresores o de inhibidores del eje renina-angiotensina¹³³.

5.1.3.- Parámetros de laboratorio

Con el fin de que las variables recogidas fueran representativas de la situación del paciente en el momento de la inclusión en el estudio, se excluyeron a todos aquellos que en los tres últimos meses no tenían ninguna prueba analítica disponible. El tiempo desde la analítica en la que se obtuvieron estos parámetros de laboratorio hasta que se dispensó el AEE (momento de inclusión) fue ligeramente superior en los pacientes tratados con CERA frente a los tratados con epoetina α/β y darbepoetina α , posiblemente debido a las mejores condiciones clínicas de los pacientes en tratamiento con CERA, lo que habría llevado a una menor frecuencia de visitas médicas.

-Hemoglobina

La mediana de Hb en nuestros pacientes fue de 11,9 g/dl, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre los distintos AEE. Este parámetro es considerado la variable de eficacia en este tipo de tratamientos. Así, los niveles de Hb obtenidos en otros estudios o ensayos clínicos con AEE son muy similares a los de nuestro estudio, oscilando estos valores normalmente entre 11-12 g/dl^{119,123,128,134}.

-Creatinina sérica y filtrado glomerular

La mediana de FG de toda la muestra es 22,4 ml/min/1,73m². Sin embargo, los pacientes tratados con CERA han presentado un FG superior que aquellos tratados con epoetina α/β y darbepoetina α (30,4 ml/min/1,73m² vs 18,0 ml/min/1,73m² y 16,5 ml/min/1,73m², respectivamente). La Cr y, en especial, el FG obtenido a partir de la estimación de la fórmula MDRD-4¹⁶, fórmula donde además de la Cr se tiene en cuenta el sexo y la edad, son los dos indicadores más representativos del grado de funcionalidad renal. Por lo tanto, el hallazgo de un FG superior en los pacientes tratados con CERA es destacable, ya que nos podría situar ante un sesgo de prescripción del clínico, puesto que no existen datos que recomienden el uso de CERA en pacientes con mejor función renal^{116,117,123,134}. Como ya se ha comentado anteriormente, este sesgo se podría deber a su mayor semivida, más útil en pacientes no sometidos a HD, y a que en el momento del estudio CERA llevaba siendo utilizado menos de dos

años en el centro, y por lo tanto la menor experiencia de uso podría llevar a su utilización en pacientes con una clínica más favorable.

Generalmente, el FG varía entre pacientes en prediálisis y en diálisis. La media del FG suele oscilar entre 26 y 30 ml/min/1,73m² en pacientes en prediálisis^{120,123,135}, valores ligeramente superiores a los de nuestro estudio. Sin embargo, Guerrero-Riscos et al y Padullés-Zamora et al llevaron a cabo estudios observacionales descriptivos en pacientes españoles en estadios avanzados de ERC, donde la media de FG fue muy similar a la de nuestros resultados, 20,0 ml/min/1,73m² y 22,4 ml/min/1,73m², respectivamente^{119,128}. El FG estimado en pacientes en diálisis se encuentra entre 5-10 ml/min/1,73m², condiciéndose a efectos prácticos como un FG nulo.

-Albúmina

La mediana de la concentración de albúmina en nuestros pacientes fue de 4,2 g/dl, siendo estadísticamente superior en los pacientes en tratamiento con CERA frente a los tratados con epoetina α/β y darbepoetina α (4,3 g/dl vs 4,2 g/dl y 4,1 g/dl, respectivamente). Sin embargo, estas diferencias no se consideran clínicamente relevantes. El rango deseado de la albúmina se encuentra entre 3,4 g/dl y 4,8 g/dl, según las especificaciones del autoanalizador utilizado para las determinaciones.

La albúmina es un parámetro que permite medir el nivel de malnutrición e inflamación de un individuo. Por lo tanto, es una variable importante en la evaluación del tratamiento con AEE, ya que estas situaciones se han asociado con la resistencia a eritropoyetina^{63,66}. A pesar de ello, no es un parámetro que siempre se registre en este tipo de trabajos, los valores de albúmina obtenidos en otros estudios de utilización de AEE son muy similares a los de nuestros pacientes^{121,123}.

-Proteína C reactiva

La mediana de PCR obtenida fue de 0,40 mg/dl. La PCR es un indicador de inflamación. En nuestro estudio, aunque los pacientes tratados con CERA tenían un menor valor de PCR, y por tanto un menor estado de inflamación, no

se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. La PCR observada es relativamente baja comparada con otros estudios^{121,136,137}. Esto puede deberse a los criterios de exclusión aplicados, ya que se han excluido a los pacientes que hubieran tenido modificaciones en los niveles de Hb, sangrados activos o en los que el tratamiento con AEE no fuera estable.

-Índice de saturación de la transferrina

La mediana del IST obtenida fue del 30,0%, sin existir diferencias estadísticamente significativas entre los tres tipos de AEE. El IST es el indicador que mejor refleja los depósitos de hierro disponibles²⁹. El IST de los pacientes en tratamiento con AEE que se puede encontrar en la literatura es muy similar al mostrado en nuestro estudio. Sin embargo, se ha visto que estos valores a su vez varían dependiendo de si nos encontramos ante un ensayo clínico, donde suelen oscilar entre el 27% y 30%^{116,117,123}, incluso en algún estudio llegan al 35%¹³⁸, y los valores de IST procedentes de estudios realizados en la práctica clínica, donde son ligeramente inferiores, con valores alrededor del 24%^{119,128}.

-Ferritina

La mediana de ferritina en nuestro estudio es de 182 mcg/l. La ferritina además de estar relacionada con los depósitos de hierro, es un importante indicador de inflamación. Los valores obtenidos en el presente trabajo son muy similares a los descritos en la literatura. A pesar de que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los tipos de AEE, al igual que ocurre con la PCR, los pacientes en tratamiento con CERA tienen una ferritina menor. De hecho, hemos visto una correlación entre los valores de PCR y ferritina. Así pues, de mayor a menor, la mediana de estos dos parámetros de inflamación coinciden exactamente: epoetina α/β > darbepoetina α > CERA.

A pesar de que tampoco hemos encontrado diferencias entre los pacientes tratados con los distintos AEE, los niveles de ferritina en pacientes sometidos a diálisis suelen oscilar entre 180 mcg/l y 200 mcg/l^{118,119,123,135}, en pacientes en DP sobre 230 mcg/l¹²¹ y en pacientes en HD entre 300 y 500

mcg/l^{116,117,138}. Si consideramos la ferritina un marcador de inflamación, los datos descritos en literatura son coherentes, ya que estos incrementos son directamente proporcionales al grado de inflamación y de deterioro renal. La mediana de ferritina de nuestro estudio es muy similar a la descrita para los pacientes en prediálisis, aunque un porcentaje de nuestros pacientes se encuentran en diálisis, pero por otro lado hay que recordar que la PCR obtenida, y por tanto su grado de inflamación, es inferior al descrito en la literatura para este tipo de pacientes. No obstante, también existen datos de valores de ferritina inferiores para pacientes en HD. En un estudio observacional en el que se describe la práctica clínica habitual del uso de CERA en 918 pacientes sometidos a HD, se obtuvo un valor medio de ferritina de 181 mcg/l¹³⁹, muy similar al de nuestro trabajo.

-Folato y vitamina B12

La mediana de la concentración de folato y vitamina B12 fue 6,3 mcg/l y 481 ng/l, respectivamente. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con los distintos AEE. Estos dos parámetros muy rara vez son recogidos en estudios de AEE, ya que en muchos de ellos su deficiencia supone la exclusión del mismo^{115,118,140}.

El ácido fólico y vitamina B12 son necesarios para la formación y el crecimiento de los eritrocitos. De ahí que el 5,6-8,1% de las anemias se deban a su déficit²⁵. Además, hay que prestar especial atención a sus niveles, ya que son proteínas hidrosolubles que se pueden eliminar en gran parte en el proceso de diálisis⁶⁸. También se ha observado que su déficit está relacionado con un aumento de la resistencia a AEE⁶². No obstante, las guías no recomiendan su suplementación salvo deficiencias graves. Los niveles de nuestros pacientes se encuentran dentro de la normalidad (folato: 2,5-15,0 mcg/l, vitamina B12: 200-980 ng/l), por lo que podemos descartar su déficit como causa de anemia o de aumento de la resistencia a eritropoyetina.

-Paratohormona

La mediana de PTH de nuestros pacientes fue 237 ng/l. Se han encontrado diferencias estadísticamente significativa entre la mediana de PTH de los

pacientes con CERA y los pacientes con epoetina α/β y darbepoetina α (193 ng/ vs 260 ng/l y 298 ng/l, respectivamente), hecho esperable ya que vimos anteriormente como la PTH aumenta con el estadio de ERC y existen menos pacientes con CERA en estadio 5 que con los otros dos tipos de AEE. Puesto que los niveles de normalidad están entre 14-60 ng/l, podríamos definir que nuestros pacientes se encuentran en una situación de hiperparatiroidismo secundario a ERC¹⁴¹.

La PTH es una hormona liberada por la glándula paratiroidea que se encarga de regular el equilibrio calcio/fósforo de la sangre. Esta función la lleva a cabo principalmente favoreciendo la resorción ósea del calcio y aumentando su reabsorción renal, lo que lleva a una hipercalcemia y a una disminución de la reabsorción de fósforo²². Una de las consecuencias del hiperparatiroidismo secundario es la aparición de fibrosis medular, lo que parece estar relacionado con un aumento de la resistencia a eritropoyetinas⁷⁰. Por este motivo, es importante medir el valor de esta hormona y analizar su posible influencia en la respuesta de AEE.

Al analizar las variables registradas según el tipo de paciente, se comprobó que los pacientes sometidos a diálisis tenían una peor condición clínica que aquellos que no lo estaban. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes en diálisis y en prediálisis y trasplante renal funcionante en Cr sérica, FG estimado, albúmina, PCR, ferritina y PTH.

5.2.- CARACTERÍSTICAS FARMACOTERAPÉUTICAS DE LOS AGENTES ESTIMULANTES DE LA ERITROPOYESIS

5.2.1.- Perfil de prescripción

El 97,0% de las prescripciones fueron realizadas por el Servicio de Nefrología y se distribuyeron de la siguiente manera: 23,4% epoetina α/β , 41,5% darbepoetina α y 35,1% CERA. Cabe destacar que más de dos tercios de las prescripciones corresponden a moléculas de semivida larga. La mayor

autonomía que proporcionan al paciente, con una menor frecuencia de administraciones, hace que este tipo de AEE, especialmente CERA, estén ganando cada vez más terreno a epoetina α y epoetina β . En una muestra similar de pacientes de nuestro hospital estudiada en junio 2010, la prescripción de moléculas de semivida larga correspondía al 68,4% del total, siendo CERA el 18,4%¹⁴², mientras que unos meses después, en el estudio actual, la prescripción de CERA ya suponía el 35,1%. Hemos observado que la utilización de moléculas de semivida larga tiene un especial interés en pacientes con trasplante renal funcionante, donde representan el 98,4% de las prescripciones, especialmente CERA que supone un 74,2% del total. Esta situación se podría deber a un sesgo de prescripción, ya que son pacientes con una menor frecuencia de seguimiento, siendo además los que mayor FG tienen entre los 3 grupos.

5.2.2.- Efectividad

La efectividad de los AEE se mide según los niveles de Hb. La mediana de Hb en nuestros pacientes ha sido de 11,9 g/dl, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre los distintos AEE. La respuesta a estos fármacos es dosis dependiente, y puesto que nuestros pacientes tenían unos niveles estables de Hb, es lógico pensar que no hayamos encontrado diferencia entre ellos, ya que en un paciente con un nivel de Hb fuera del rango deseado, la dosis de AEE se aumentará o reducirá según proceda hasta conseguir una concentración de Hb adecuada. La Hb alcanzada en otros estudios llevados a cabo en la práctica clínica habitual es muy similar a la que hemos obtenido, independientemente de estar o no sometido a TRS. González et al obtuvieron una mediana de Hb de 11,9 g/dl al sexto mes de tratamiento con AEE en una muestra de 83 pacientes en DP¹²¹. La media de Hb descrita por Weinreich et al en un estudio de 918 pacientes sometidos a HD fue de 11,7 g/dl¹³⁹. Mientras que en otros trabajos observacionales realizados con pacientes sin TRS se han observado niveles entre 11 y 12 g/dl^{119,120}.

5.2.2.1.- Niveles óptimos de Hb

En el presente estudio los niveles óptimos de Hb definidos han sido los aprobados por la EMA y recogidos en las fichas técnicas de sendos AEE^{47,48,50,52}, es decir, aquellos que sitúan el objetivo terapéutico entre 10-12 g/dl. No obstante, estos valores de referencia han ido cambiando a lo largo del tiempo. En el pasado, los pacientes sólo eran tratados de la anemia cuando iniciaban el tratamiento de diálisis. En ese momento, ya sufrían complicaciones físicas y psicológicas motivadas por la anemia, algunas de ellas irreversibles, como la hipertrofia de ventrículo izquierdo o fibrosis⁶². La guía NKF-KDOQI 2006 recomienda unos niveles entre 11-12 g/dl, sin sobrepasar 13 g/dl^{87,143}. No obstante, anteriores recomendaciones de esta misma guía (año 2000) no fijaban ningún límite superior en cuanto a la concentración de Hb. En 2007, la EMA publicó un informe con recomendaciones que deberían ser incluidas en las fichas técnicas de los AEE⁵⁶. Éstas definían que los AEE deberían ser utilizados para el tratamiento de la anemia siempre que estuviera asociada a síntomas y establecían el objetivo de Hb entre 10-12 g/dl. Actualmente, todas las fichas técnicas tienen definido este rango como objetivo terapéutico, sin distinción si los pacientes están en diálisis o tienen trasplante renal^{47,48,50,52}. Estas directrices de las agencias reguladoras se basaron principalmente en los resultados del estudio CREATE, realizado en Europa, y del estudio CHOIR, llevado a cabo en Estados Unidos^{53,54}.

En nuestro estudio, el 46,2% de los pacientes tenían una Hb entre 10-12 g/dl, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre los distintos AEE. A primera vista, podría llamar la atención que sólo aproximadamente la mitad de los pacientes se encontraban dentro del rango deseado. Sin embargo, esta proporción coincide con resultados de estudios observacionales realizados en la práctica clínica habitual. En una muestra de casi mil pacientes sometidos a HD y tratados con CERA se observó que en la fase de evaluación, entre el 6º y 8º mes de tratamiento, sólo el 40,3% de los pacientes tenían una Hb entre 10-12 g/dl¹³⁹. En otro estudio realizado en 335 pacientes en prediálisis, a los que también se les administraba CERA, se vio que sólo el 42,0% se encontraban en este rango, mientras que en el 76,6% la Hb era igual o superior

a 10 g/dl¹²⁰. Comparándolo con nuestro trabajo, un 92,8% de nuestros pacientes tenían una Hb >10 g/dl. En otro estudio observacional llevado a cabo en pacientes con trasplante renal en tratamiento con AEE, se observó que el 61,0% de los mismos se encontraban dentro de los niveles deseados de Hb, siendo estos entre 11-13 g/dl, objetivo menos restrictivo que el fijado en nuestros pacientes¹⁴⁴. A pesar de estos límites entre 10 g/dl y 12 g/dl, en la mayoría de los ensayos clínicos los objetivos de tratamiento se fijan entre 11-13 g/dl^{117,118,123,130,140}.

Como ya se ha comentado, los estudios CREATE y CHOIR supusieron un punto de inflexión en cuanto a los niveles de Hb buscados con el tratamiento de AEE, ya que en ninguno de estos dos estudios se comprobó que la normalización de la Hb redujera la morbilidad, ni tampoco el número de eventos cardiovasculares^{53,54}. De hecho, en el estudio CHOIR el perfil de seguridad fue peor en el grupo de pacientes que tenían unos niveles de Hb superiores.

El objetivo principal del estudio CREATE fue evaluar la relación entre la aparición de ECV y la normalización precoz de los niveles de Hb. Se incluyeron 603 pacientes con una Hb entre 11,0 y 12,5 g/dl, que se estratificaron en 2 grupos⁵³. El grupo 1 recibió epoetina β con el fin de alcanzar unos niveles de Hb entre 13,0 y 15,0 g/dl y el grupo 2 sólo recibía epoetina β cuando el nivel de Hb era inferior a 10,5 g/dl para alcanzar un nivel de 10,5-11,5 g/dl. No se encontraron diferencias entre los dos grupos en cuanto a la mortalidad y al número de eventos cardiovasculares identificados, por lo que concluyen que en el tratamiento con AEE no se debe tender a buscar una normalización de los niveles de Hb de forma rutinaria.

En el estudio CHOIR se incluyeron 1.432 pacientes con Hb <11 g/dl, que se trataron con epoetina α con diferentes objetivos de Hb según el grupo al que fueran asignados (grupo 1: 13,0 g/dl y grupo 2: 11,3 g/dl)⁵⁴. El objetivo era conocer si la normalización de los niveles de Hb (Hb >13g/dl) se asociaba a un menor riesgo de mortalidad y de eventos cardiovasculares. Sin embargo, se observaron los resultados contrarios, es decir, que el grupo cuyo objetivo de Hb

era 13 g/dl se asoció a un mayor riesgo de mortalidad y de eventos cardiovasculares. Aunque en el estudio CREATE sí que se vio una mejor calidad de vida en aquellos pacientes con mayores niveles de Hb, en el estudio CHOIR no se encontraron diferencias entre ambos grupos. Por todo ello, Singh et al concluyen que el objetivo de Hb se debería situar entre 11-12 g/dl en lugar de 12-13 g/dl.

5.2.2.2.- Asociación de los niveles de Hb con el resto de variables

Las variables que se han correlacionado de manera directamente proporcional con la concentración de Hb han sido los niveles de albúmina y el IST, lo que concuerda con lo publicado en la literatura científica^{29,67,145}. No obstante, la asociación encontrada con la albúmina, aunque estadísticamente significativa, es muy débil por su bajo coeficiente de correlación.

También se encontró una asociación positiva entre la Hb y el trasplante renal funcionante. Este hecho podría considerarse paradójico, ya que el trasplante puede provocar un incremento en la resistencia a eritropoyetina^{97,138}. Sin embargo, esto no ocurre en pacientes que reciben un tratamiento correcto con AEE, ya que un aumento de dosis permite obtener niveles adecuados de Hb. No obstante, estas diferencias observadas en los niveles de Hb no se consideran clínicamente relevantes respecto al resto. De hecho, las fichas técnicas no hacen ninguna alusión a la situación del trasplante renal^{47,48,50,52}. En este aspecto, existen estudios que demuestran que concentraciones de Hb entre 13-15 g/dl se asocian con una disminución en la progresión del fallo renal, con una mayor supervivencia del injerto y con una mejor calidad de vida¹⁴⁶. Sin embargo, los resultados obtenidos en los estudios CHOIR, CREATE y TREAT, respecto a la asociación del riesgo cardiovascular con niveles elevados de Hb, han sido confirmados con estudios llevados a cabo en pacientes con trasplante renal. Heinze et al en un estudio observacional encontraron que niveles de Hb >14 g/dl se asociaban con un incremento en mortalidad, y consideraron que no se debería administrar AEE a pacientes con Hb >12 g/dl¹⁴⁷.

5.2.3.- Seguridad

En nuestro estudio hemos definido una variable indirecta para medir la seguridad, basada en los niveles de Hb, ya que en pacientes en tratamiento con AEE se ha asociado un incremento de los efectos adversos con unos niveles de Hb superiores a los recomendados^{53,54,55}. El primer punto de corte lo hemos situado en 12 g/dl, puesto que el objetivo de este tratamiento es conseguir un nivel entre 10-12 g/dl. Si la Hb es mayor a 12 g/dl se debería reducir la dosis, y si el nivel es superior a 13 g/dl se debería interrumpir el tratamiento hasta que este nivel bajara de 12 g/dl^{47,48,50,52}. Por este motivo, el segundo punto de corte lo fijamos en pacientes con Hb >13 g/dl. Un 46,5% de nuestros pacientes tenían un nivel de Hb >12 g/dl, lo cual podría ser adecuado siempre que estuvieran en una etapa de reducción de dosis. Aunque sabemos que en el mes previo a la inclusión la dosis no había sido modificada, pues era un criterio de exclusión, no sabemos si esta dosis había sido reducida en meses anteriores. En este punto, la EMA aconseja precaución cuando los niveles superan los 12 g/dl, ya que se han asociado con un aumento de complicaciones cardiovasculares graves y de la mortalidad por cualquier causa⁵⁶.

Por otro lado, encontramos un 16,5% de los pacientes que tenían un nivel superior a 13 g/dl, pacientes que según la ficha técnica deberían haber interrumpido el tratamiento. Sin embargo, es habitual encontrar pacientes tratados con AEE y una Hb >13 g/dl. Paudallés-Zamora et al evaluaron de forma retrospectiva el uso y la efectividad de CERA en un grupo de pacientes en prediálisis en la práctica habitual en los meses 3, 6 y 12 desde el inicio del tratamiento¹¹⁹. A los 12 meses de tratamiento con CERA, el 25% de los pacientes presentaban unos valores de Hb >12 g/dl, de los que un 45% tenían unos niveles superiores a 13 g/dl. Como hemos comentado, las nuevas recomendaciones aconsejan niveles de Hb entre 10 y 12 g/dl. Por otro lado, también resaltan la importancia de la individualización de la terapia. Por ejemplo, la guía KDIGO 2012 recomienda que el tratamiento con AEE se debería evitar de forma general con una Hb >11,5 g/dl, situando el objetivo entre 11,0-12,0 g/dl¹⁴⁸. Sin embargo, puntualiza que la individualización de la

terapia podría ser necesaria en ciertos pacientes, si el tratamiento con AEE repercute considerablemente en su calidad de vida, a pesar de presentar Hb >11,5 g/dl. Incluso la recomendación de suspender el tratamiento con Hb >13,0 g/dl no sería considerada en determinados pacientes con patologías asociadas a elevados niveles de Hb, como la cardiopatía congénita cianótica.

En cuanto a la relación entre niveles elevados de Hb y los distintos tipos de AEE, no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas. Tampoco se han asociado estas altas concentraciones de Hb con ninguna de las variables estudiadas.

El estudio TREAT, el más importante llevado a cabo en pacientes diabéticos en relación al riesgo cardiovascular y al uso de AEE⁵⁵, confirmó los resultados de los estudios CREATE y CHOIR. Se incluyeron 4.047 pacientes procedentes de 623 centros. Se distribuyeron al azar en dos grupos, uno que recibía darbepoetina α y otro placebo. El nivel de Hb deseado era 13 g/dl y se utilizaba tratamiento de rescate cuando la Hb bajaba de 9 g/dl. El grupo de darbepoetina α tuvo una mediana de Hb, desde el tercer mes hasta el final del estudio, de 12,5 g/dl y el grupo placebo de 10,6 g/dl. El objetivo del estudio era analizar si el ascenso de Hb por la darbepoetina α en pacientes en prediálisis con anemia, diabetes mellitus y nefropatía crónica reducía el riesgo de muerte, morbilidad cardiovascular o muerte por nefropatía terminal. Sin embargo, las diferencias de Hb obtenidas no tuvieron ningún valor pronóstico. Así, este estudio mostró una ausencia de beneficios en el tratamiento con darbepoetina α en términos de mortalidad, eventos cardiovasculares y progresión de la enfermedad renal. El estudio TREAT siembra serias dudas sobre la idoneidad de normalizar los niveles de Hb en este tipo de población, ya que plantea que los beneficios obtenidos en el grupo intervención (menor riesgo de transfusiones, menor tasa de revascularización coronaria y un discreto aumento en la puntuación en uno de los cuestionarios de calidad de vida) no superaban a los riesgos del mismo grupo (aumento de riesgo de ictus y de fenómenos trombóticos y, en aquellos pacientes con antecedentes de neoplasias, riesgo de mortalidad por cáncer). Además, existen diversas cuestiones sobre este estudio que deberían considerarse. En relación a la anemia del grupo placebo, su mediana aumentó

de 10,4 g/dl a 10,6 g/dl, lo que significa que muchos de estos pacientes no tendrían una anemia subsidiaria de tratamiento con AEE según las recomendaciones actuales. Hubiera sido de interés conocer si los pacientes del grupo placebo con niveles de Hb persistentemente bajos, y que son sobre los que se debería actuar, evolucionaron mejor o peor que el grupo tratado. Solomon et al realizaron un subanálisis del estudio TREAT donde evaluaron la asociación entre la resistencia a AEE, los niveles de Hb alcanzados y el riesgo cardiovascular asociado¹⁴⁹. Observaron que aquellos pacientes con una peor respuesta inicial a AEE alcanzaban menores valores de Hb a las 12 semanas y además presentaban un mayor riesgo cardiovascular. Estos resultados ponen de manifiesto la importancia de la individualización de la terapia y como en ciertos pacientes es clave conocer el IRE para evaluar la efectividad de los AEE y evitar posibles efectos adversos.

Anteriormente a los estudios mencionados (CHOIR, CREATE y TREAT), en una revisión Cochrane publicada en 2003, en la que se comparaba el beneficio de niveles de Hb <10 g/dl con el de Hb >10 g/dl en pacientes en pre y postdiálisis que recibían tratamiento para la anemia, se concluyó que en pacientes con ERC y riesgo cardiovascular con Hb <10 g/dl (conseguidos con bajas dosis de AEE) se producía menor mortalidad que en los que tenían Hb >14 g/dl (obtenidos con altas dosis de AEE)¹⁵⁰.

5.2.4.- Dosis equipotentes de los AEE

Las medianas de dosis/paciente-mes para cada AEE obtenidas son: 12.857,1 UI epoetina α/β , 85,7 mcg darbepoetina α y 75,0 mcg CERA.

-Equivalencia entre epoetina α/β y darbepoetina α : la relación obtenida ha sido de 150 UI: 1 mcg. Según la ficha técnica aprobada por la EMA⁵⁰, esta relación debería ser 200 UI:1 mcg. La correlación de dosis aprobada por la FDA (*Food and Drug Administration*) varía en función de la dosis de epoetina α/β . Cuanto mayor es la dosis de epoetina α/β , la dosis proporcional requerida para darbepoetina α es menor¹⁵¹. Por lo que si consideramos la dosis de

epoetina α/β utilizada en nuestros pacientes, la relación de dosis debería ser de 257 UI:1 mcg. Puesto que no se ha encontrado ninguna diferencia entre los pacientes tratados con ambos tipos de AEE, podemos suponer que en nuestro hospital las dosis de epoetina α/β utilizadas para conseguir su objetivo terapéutico son inferiores a las recomendadas en ficha técnica. Este dato es confirmado por los resultados obtenidos por Escudero-Vilaplana et al en otro estudio similar sobre la prescripción de AEE en la práctica clínica habitual del mismo hospital, donde la relación de dosis (epoetina α/β :darbepoetina α) fue 148 UI:1 mcg¹⁴².

-Equivalencia entre epoetina α/β y CERA: la relación obtenida ha sido de 171 UI: 1 mcg. Mientras que la correlación teórica, para la dosis de epoetina α/β obtenida en nuestro estudio, debería ser 107 UI: 1mcg, ya que las fichas técnicas aprobadas por la EMA y la FDA especifican que para una dosis de epoetina α/β <8.000 UI/semana le corresponde una dosis de CERA de 120 mcg/mes y en nuestro caso la dosis utilizada de CERA es de 75 mcg/mes⁵².

-Equivalencia entre CERA y darbepoetina α : la relación obtenida es de 0,9 mcg: 1 mcg. Mientras que la correlación teórica, para la dosis de darbepoetina α observada en nuestro estudio, debería ser 1,4 mcg: 1mcg, ya que las fichas técnicas aprobadas por la EMA y la FDA especifican que para una dosis de darbepoetina α <40 mcg/semana le corresponde una dosis de CERA de 120 mcg/mes, y en nuestro caso la dosis utilizada de darbepoetina α es de 85,7 mcg/mes⁵².

Según estos resultados, las dosis utilizadas de epoetina α/β y darbepoetina α se deberían haber correspondido con una dosis mensual de CERA de 120 mcg. Sin embargo, hemos visto que la dosis utilizada de CERA en la práctica clínica es un 37,5% inferior a ésta.

El hecho de que la dosis de CERA necesaria para mantener unos niveles deseados de Hb sea inferior a la definida en ficha técnica, se ha venido observando desde los comienzos de la utilización de este AEE. Así, en junio 2010, en nuestro hospital, realizamos un corte transversal durante dos

semanas para analizar los AEE dispensados a pacientes en prediálisis desde el Servicio de Farmacia¹⁴². Como hemos comentado, en ese momento ya vimos que la dosis de CERA era un 37,5% inferior a la que recomienda su ficha técnica para las dosis de epoetina α/β y darbepoetina α que estaban siendo utilizadas. Pocos meses después, en octubre de 2010 se publicó el primer estudio que ponía de manifiesto este hallazgo. Minutolo et al demostraron que la sustitución de darbepoetina $\alpha \leq 20$ mcg/semana por CERA 75 mcg/mes y de darbepoetina α 21-40 mcg/semana por CERA 100 mcg/mes permitía mantener unos niveles adecuados de Hb¹²³. Las dosis de CERA utilizadas en este estudio fueron un 16,7-37,5% inferior a las especificadas en la ficha técnica.

En un estudio observacional retrospectivo en pacientes en prediálisis que iniciaron tratamiento con CERA entre mayo de 2008 y febrero de 2009, se obtuvo una mediana de dosis de CERA de 75 mcg/mes¹¹⁹. Este valor fue el mismo tanto para los pacientes naive como para los que habían estado en tratamiento con epoetina β o darbepoetina α . Así, la dosis equipotente de CERA fue un 34,5% inferior en relación a epoetina β y un 43,5% inferior en relación a darbepoetina α .

Sánchez-Fructuoso et al estudiaron la conversión de epoetina α/β y darbepoetina α a CERA en una muestra de 242 pacientes que hacía más de 6 meses que habían recibido un trasplante renal¹⁴⁴. Establecieron las correlaciones de dosis según los tres escalones definidos en ficha técnica⁵², y observaron que en la práctica habitual se utilizó una dosis media de CERA un 47,3 % inferior a la que correspondería para las dosis utilizadas de epoetina α/β y darbepoetina α . Campistol et al compararon la eficacia de CERA frente a darbepoetina α en otra muestra de pacientes con trasplante renal¹³⁴. Tras un periodo en el que todos los pacientes recibieron darbepoetina α , el estudio se dividió en dos brazos, uno que continuó con darbepoetina α y otro que cambió a CERA. La dosis utilizada en este último grupo fue la recomendada por ficha técnica (120 mcg/mes) para la dosis previa de darbepoetina α . Sin embargo, los autores concluyen que, para mantener unos niveles adecuados de Hb, la dosis de CERA podría ser inferior. De hecho, tras los ajustes de dosis a las 16

semanas, las dosis medias mensuales fueron CERA 102,1 mcg y darbepoetina α 79,0 mcg.

González et al demostraron la eficacia de CERA en 112 pacientes en diálisis peritoneal, manteniendo unos niveles adecuados de Hb con una dosis entre un 16,7% y un 44,4% inferior a la recomendada por la ficha técnica¹²¹. Las dosis de conversión de CERA en este estudio fueron: 100 mcg/mes para <8.000 UI/semana de epoetina α/β y <40 mcg/semana de darbepoetina α ; 150 mcg/mes para 8.000-16.000 UI/semana de epoetina α/β y 40-80 mcg/semana de darbepoetina α ; y 200 mcg/mes para >16.000 UI/semana de epoetina α/β y >80 mcg/semana de darbepoetina α . En otro estudio de utilización de CERA y epoetina β en pacientes en DP, las dosis medias utilizadas fueron 5.299 UI/semana y 83,5 mcg/mes, respectivamente, un 30,4% inferior a la equivalencia teórica⁹³.

Heidenreich et al realizaron un estudio multicéntrico que incluyó 335 pacientes en los que se utilizó CERA¹²⁰. Su objetivo era el de evaluar la efectividad y seguridad de este AEE en una cohorte de pacientes en la práctica clínica habitual. La dosis media de CERA que obtuvieron fue de 82 mcg/mes, dato muy similar al obtenido en nuestro estudio. Los pacientes podían no haber estado en tratamiento previo con AEE o proceder de otro AEE. En este último caso, las dosis de AEE con la que estaban siendo tratados antes del cambio a CERA eran epoetina α/β 19.358 UI/mes y darbepoetina α 99 mcg/mes, es decir, se usó una dosis media de CERA un 46,3% inferior a la especificada en la ficha técnica. La relación CERA: epoetina α/β que obtuvieron fue 1 mcg: 236 UI y la de CERA: darbepoetina α fue 0,8 mcg: 1 mcg, resultados muy similares a los obtenidos en nuestro trabajo.

5.2.4.1.- Relación de la dosis con los niveles de Hb

Se ha observado una dosis/paciente-mes superior estadísticamente significativa en los pacientes con Hb <10 g/dl respecto a aquellos con Hb >12 g/dl en los tratados con epoetina α/β y CERA. Aunque se podría pensar que unos niveles de Hb elevados se deben a una mayor dosis de AEE, hemos

comprobado que pacientes con menor Hb son los tratados con mayor dosis, consecuencia de intentar incrementar estos niveles de Hb.

5.2.4.2.- Relación de la dosis con el tipo de paciente

5.2.4.2.1.- Relación de la dosis con la presencia de trasplante renal funcionante

Hemos encontrado una mediana de incremento del 100% en la dosis utilizada de CERA en aquellos pacientes con trasplante renal respecto a aquellos que no lo tenían (pacientes en prediálisis). Aunque con epoetina α/β y darbepoetina α las dosis han sido superiores en pacientes trasplantados, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas. Una de las hipótesis por la que se necesita más dosis de AEE en el trasplante renal es el estado inflamatorio crónico y el rechazo al injerto, que actúan a nivel molecular reduciendo la expresión de genes implicados en la eritropoyesis, lo que conduce a un estado de resistencia a la eritropoyetina y a anemia⁹⁷. También se ha asociado el uso de fármacos inmunosupresores con el incremento de los requerimientos de dosis de AEE¹⁵².

Existen pocos estudios sobre el uso de AEE en la práctica clínica en pacientes con trasplante renal. En este punto, hay que diferenciar aquellos pacientes tratados con AEE en el post-trasplante inmediato, con el fin de reducir la necesidad de transfusiones, del uso de AEE debido a un deterioro posterior de la función renal. Este último sería el caso de nuestros pacientes. Algunos centros utilizan AEE a altas dosis en el momento del trasplante renal o en los días posteriores con el fin de mejorar la función renal en aquellos que reciben el órgano de un donante cadáver. Sin embargo, este tipo particular de pacientes fueron excluidos de nuestro estudio, ya que para ser incluidos debían llevar al menos 12 semanas de tratamiento con AEE. Se ha visto que utilizar dosis altas de AEE en esta situación no aporta beneficio en cuanto a la función renal^{104,105}.

Un estudio retrospectivo realizado en 242 pacientes, que hacía más de 6 meses que habían sido trasplantados, evaluó las dosis de AEE tras su cambio

a CERA¹⁴⁴. Estas dosis, respecto a las de nuestro estudio, para los distintos AEE fueron un 50% superior para epoetina α/β , un 27% superior para darbepoetina α y un 7% inferior para CERA. De igual manera, Bren et al analizaron el tratamiento con AEE en una cohorte de pacientes que también hacía más de 6 meses que habían sido sometidos a trasplante renal¹⁰⁶. Obtuvieron la misma dosis para darbepoetina α y CERA, similares a las obtenidas en nuestros pacientes. Sin embargo, la dosis de epoetina α/β fue ligeramente inferior a la nuestra. Cabe destacar que los pacientes estudiados por Bren et al eran más jóvenes que los nuestros y la muestra fue pequeña. Por el contrario, en otro estudio observacional se analizó una muestra mayor de pacientes trasplantados (n= 132) tratados con epoetina α/β , donde obtuvo una media de dosis-paciente/mes de 30.636 UI¹³³, superior a la de nuestros resultados.

5.2.4.2.2.- Relación de la dosis con la diálisis

En los pacientes sometidos a diálisis y tratados con epoetina α/β , la dosis utilizada fue un 70,0% superior que en los pacientes en prediálisis. En los pacientes en diálisis tratados con CERA, la dosis fue un 300,0% superior respecto a los pacientes en prediálisis y un 100,0% superior respecto a los que tenían un trasplante renal funcional. Sin embargo, no se han encontrado diferencias en las dosis de darbepoetina α . En cuanto a la dosis equipotente de CERA para epoetina α/β y darbepoetina α , al contrario de los que ocurre en paciente no sometidos a diálisis, la dosis utilizada de CERA en nuestro estudio fue un 66,7% superior respecto a la que correspondería según la tabla de equivalencias de la ficha técnica⁵². Esta dosis de CERA utilizada en nuestros pacientes, no sólo es superior a la de ficha técnica, sino a la utilizada en otros estudios. Weinreich et al obtuvieron una dosis media de CERA de 130 mcg/mes¹³⁹. Mientras que en otro estudio llevado a cabo en 572 pacientes en HD, la dosis de CERA en el periodo de mantenimiento fue de 150 mcg/mes y la de epoetina α/β 22.000 UI/mes, siendo en este caso la dosis de CERA también superior a la que correspondería según la ficha técnica¹¹⁷. No obstante, se debe resaltar que el número de pacientes de nuestro estudio en diálisis tratados con

CERA fue pequeño. Por lo tanto, estos resultados deberían confirmarse con mayores muestras de pacientes.

Cabe destacar que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes en HD y DP para las dosis de ninguno de los AEE.

5.2.4.3.- Relación de la dosis con los depósitos de hierro

Tras dividir a los pacientes en grupos según el IST, se observó que en aquellos con un IST <20% estaban siendo tratados con una dosis superior que los que tenían un IST= 20-40% e IST >40%. Se utilizaron unas dosis inferiores estadísticamente significativas para todos los AEE: un 26,5-57,7% inferior para epoetina α/β , un 28,4-30-7% para darbepoetina α y un 33,3% para CERA.

Está demostrado, como veremos más adelante, que depósitos inadecuados de hierro aumentan el IRE, es decir, es necesario aumentar la dosis para conseguir el mismo objetivo. Por tanto, la medición de estos niveles y su posterior corrección mediante la administración de hierro exógeno es esencial para poder utilizar la dosis mínima eficaz de AEE. El déficit de hierro es la primera causa que debe ser descartada en pacientes que no alcanzan la Hb deseada a pesar de recibir dosis óptimas de AEE¹⁵³. Se ha visto que el IST es el parámetro que mejor refleja los depósitos de hierro disponible en el organismo²⁹. En cambio, no hemos observado una relación entre el nivel de ferritina y la dosis, ya que no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre las dosis de AEE y la ferritina.

5.2.5.- Coste de los AEE

La mediana del coste/paciente-mes para los distintos AEE observada es: 110,6 euros epoetina α/β , 144,0 euros darbepoetina α y 147,5 euros CERA, aunque sin encontrar diferencias estadísticamente significativas. Como veremos posteriormente, esta relación de costes no se mantiene proporcional entre los

AEE para distintas situaciones, como la diálisis o el trasplante renal. También hemos observado que, agrupando los AEE según su semivida, los de corta duración de acción (corta semivida) representan un menor coste que los de larga semivida (110,6 euros vs 144,0 euros, $p=0,017$). Este hecho no se ha relacionado con ninguna situación clínica, por lo que posiblemente sea debido al menor PVL de estos AEE.

Existen distintos factores que influyen directamente en el coste. Con excepción del PVL, el resto de estos motivos son los mismos que se correlacionan con la dosis, puesto que ambos valores son directamente proporcionales:

5.2.5.1.- Relación del coste con el tipo de paciente

5.2.5.1.1.- Relación del coste con la presencia de trasplante renal funcional

La mediana del coste de los pacientes con trasplante renal es un 46,3% superior a la de los pacientes en prediálisis. Sin embargo, al analizar esta variable por AEE, sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas para CERA, cuyo coste en trasplante renal fue un 200,0% superior al de prediálisis.

5.2.5.1.2.- Relación del coste con la diálisis

La mediana del coste de los pacientes sometidos a diálisis es un 69,4% superior a la de los pacientes en prediálisis. Al analizar esta variable por AEE, las diferencias encontradas para epoetina α/β fueron del 64,0% y para CERA del 400,0%. Sin embargo, no se encontraron diferencias en el coste para darbepoetina α .

5.2.5.2.- Relación del coste con los depósitos de hierro

La mediana del coste de los pacientes con IST $<20\%$ es un 25,7% inferior respecto a los de IST= 20-40% y un 24,9% inferior a los de IST $>40\%$. Para todos los AEE fue superior el coste en los pacientes con un IST por debajo de

los niveles recomendados (IST <20%). Está demostrado que conseguir unos depósitos adecuados de hierro es la medida más importante en la optimización de la eficiencia de los AEE, ya que permite utilizar dosis menores, lo que lleva a un menor coste⁷⁶. Sin embargo, al igual que hemos visto con la dosis, poseer o no unos niveles recomendados de ferritina no se ha asociado estadísticamente a un menor coste, ni de forma general, ni de forma específica por AEE.

La incorporación de criterios económicos en la evaluación de los medicamentos es una de las principales estrategias de racionalización farmacoterapéutica¹⁵⁴. Especialmente ante la actual crisis económica, la búsqueda de la eficiencia, es decir, conseguir la misma efectividad a menor coste, se ha convertido en uno de los objetivos de los profesionales y autoridades sanitarias en el tratamiento de las enfermedades. En este aspecto, el Servicio Madrileño de Salud, a través de su Dirección General de Gestión Económica y Compras de Productos Farmacéuticos y Sanitarios, en el “Manual de Indicadores de Farmacia”, fija cada año unos objetivos económicos para determinados tipos de fármacos, por debajo de los cuales se debería situar el coste de los hospitales de la Comunidad de Madrid. En concreto, para los AEE existen dos objetivos, el coste anual por paciente en prediálisis y el coste anual por paciente en HD, que en 2011 se situaban en 1.300 y 1.500 euros, respectivamente¹⁰⁹. Según nuestros resultados, el coste/paciente-año en prediálisis (incluyendo trasplantados y no trasplantados) sería 1.328 euros y para diálisis 1.999 euros. Sin embargo, se debe considerar que para nuestro estudio hemos utilizado el PVL y no el precio real de compra al laboratorio. El dato que deben proporcionar los hospitales es el correspondiente al precio de compra o adquisición, que normalmente suele ser inferior al PVL. Por lo tanto, debemos destacar, que como los datos de coste se han basado en el PVL en el momento del estudio, cada centro o institución sanitaria debería ajustar estos resultados a sus precios reales de compra, con el fin de conocer su dato real de coste-paciente/mes.

En relación al coste, no se ha encontrado ningún estudio farmacoeconómico que compare los 4 principales tipos de AEE. La mayoría de los estudios analizan el potencial ahorro en la sustitución de epoetina α/β por darbepoetina

α ^{155,156,157}. Existe una amplia variabilidad en cuanto a los datos publicados, debido principalmente a las diferencias de costes entre países, al diseño de los estudios o al posible sesgo de prescripción. En un análisis de impacto presupuestario basado en una revisión bibliográfica, se obtuvo un coste medio mensual por paciente en prediálisis de 93,3, 94,3 y 78,3 euros para epoetina α , epoetina β y darbepoetina α , respectivamente¹⁵⁶. Sanz-Granda et al realizaron un análisis probabilístico de distintos estudios donde se mostró un coste-paciente/mes en la administración subcutánea de 162,8 y 164,4 euros para epoetina α y darbepoetina α , respectivamente¹⁵⁷.

La reducción de los valores terapéuticos de Hb ha llevado a un menor uso de AEE y consecuentemente a una reducción del coste total derivado de estos fármacos. Treleaven et al, basándose en la evidencia científica disponible, concluyen que el objetivo de Hb en el tratamiento con AEE debería situarse entre 9,5-12,0 g/dl, ya que la normalización de los niveles se asocia con un mayor riesgo, inefectividad y un incremento en el coste de los pacientes con ERC, y sugieren que estos resultados pueden ser aplicados a pacientes con trasplante renal¹⁵⁸. Gentil et al compararon el perfil de prescripción de AEE en pacientes con trasplante renal antes y después de la aparición de la ya mencionada alerta de la EMA¹³³. En este estudio, criterios más restrictivos fueron aplicados tras la aparición de dicha alerta (si Hb >12,5 g/dl retirar tratamiento o reducir dosis sustancialmente). Estudiaron una muestra de 768 pacientes trasplantados, donde la prescripción de AEE se redujo del 22,1% al 17,5%, lo que se asoció con un ahorro en AEE del 15,6% (36.896 euros). A pesar de ello, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de Hb en ambos grupos.

5.2.6.- Índice de resistencia a eritropoyetina

La mediana del IRE encontrada en nuestros pacientes ha sido: epoetina α/β 4,85 UI/kg/sem/g/dl, darbepoetina α 0,021 mcg/kg/sem/g/dl y CERA 0,018 mcg/kg/sem/g/dl. Si ajustamos el IRE de darbepoetina α con epoetina α/β , según la equivalencia 1mcg: 200UI descrita en la ficha técnica, obtenemos un

IRE para darbepoetina α de 4,20 mcg/kg/sem/g/dl. En el caso de CERA, no se ha encontrado ningún estudio que analice el IRE. Sin embargo, hemos utilizado también el factor de conversión 1mcg: 200UI, extendido en la práctica clínica, obteniendo un IRE de 3,60 mcg/kg/sem/g/dl.

La aparición de los AEE, como ya se ha comentado, cambió radicalmente el manejo de los pacientes con anemia secundaria a ERC, evitando transfusiones, mejorando la calidad de vida, la función cognitiva y sexual y reduciendo la morbimortalidad. No obstante, se estima que en un 10% de los pacientes con ERC existe una respuesta inadecuada al tratamiento con AEE¹⁵⁹. Por lo tanto, en estos pacientes será necesario utilizar unas dosis superiores con el objetivo de alcanzar unos niveles similares de Hb. De ahí que para valorar la respuesta a estos fármacos se utilice este índice (IRE), que relaciona la dosis utilizada por kg de peso con el nivel de Hb alcanzado. El IRE es considerado una medida de eficiencia del tratamiento. Así, la existencia de un IRE elevado puede indicar la presencia de mecanismos que frenan la respuesta eritrocitaria.

El IRE tiene un valor pronóstico, ya que valores elevados se asocian con una mayor mortalidad en pacientes en hemodiálisis²⁹. Se ha visto que existe una mayor correlación entre la morbimortalidad y el IRE que con la Hb¹³⁶. Guerrero-Riscos et al observaron que un IRE elevado se asocia a una menor supervivencia tras un periodo de seguimiento de 36 meses¹²⁸. López-Gómez et al también observaron una relación directamente proporcional entre el IRE y la morbimortalidad²⁹. Por lo tanto, identificar aquellos pacientes potencialmente mal respondedores sería útil a la hora de evitar utilizar dosis elevadas de AEE, que probablemente no sean beneficiosas. Como hemos visto, Solomon et al demostraron que aquellos pacientes con un mayor IRE al comienzo del tratamiento presentaban un mayor riesgo cardiovascular¹⁴⁹.

A continuación comentamos las variables en las que hemos encontrado una asociación con el IRE:

5.2.6.1.- Variables categóricas en las que se ha encontrado una asociación con el IRE para cada AEE

Relación con el sexo

El IRE fue superior en el caso del género femenino para los tres tipos de AEE, aunque diferencias estadísticamente significativas sólo se han encontrado para la muestra global (IRE ajustado), no por AEE. El sexo femenino se ha asociado con un mayor requerimiento de dosis en distintos estudios^{29,160,162}, aunque no se conoce claramente el mecanismo por el que se produce, la principal hipótesis es la presencia de un mayor hematocrito en varones debido a la acción de la testosterona, como sucede de forma fisiológica.

Relación con el tipo de paciente

Se realizó un análisis multivariante con el “IRE ajustado” como variable independiente ajustado por las variables PCR, FG, IST y tipo de paciente, y se comprobó que el tipo de paciente (prediálisis, trasplante renal y diálisis) se asocia de manera estadísticamente significativa ($p=0,013$) con el IRE ajustado, independientemente del resto de variables.

- Relación con el trasplante renal funcionando:

Hemos encontrado un IRE en pacientes con trasplante renal superior que en los pacientes no trasplantados para todos los tipos de AEE. No obstante, mientras que para CERA el IRE es más del doble en pacientes con trasplante renal, en aquellos tratados con epoetina α/β y darbepoetina α no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. La principal causa de anemia y resistencia a eritropoyetina en estos pacientes sigue siendo el déficit de hierro¹⁶¹. Sin embargo, otros motivos pueden aumentar la necesidad de dosis de AEE, como la administración de fármacos inmunosupresores, que se ha asociado con un aumento de la anemia¹⁶².

- Relación con la diálisis:

En nuestro estudio, el IRE fue superior en pacientes sometidos a diálisis en el tratamiento con epoetina α/β y CERA, un 89,2% y un

200,0% ($p < 0,05$), respectivamente, en comparación con los pacientes en prediálisis. El IRE también fue un 78,7% superior en los pacientes en diálisis respecto a los pacientes con trasplante renal funcionando para epoetina α/β . Sin embargo, no se han encontrado diferencias en el uso de darbepoetina α entre los tipos de pacientes. Nuestros resultados se encuentran en la misma línea que los descritos por Pérez-García et al en pacientes en diálisis en tratamiento con epoetina α ¹³⁸. Estos pacientes se dividieron en dos grupos, uno de ellos continuó siendo tratado con epoetina α y el otro con darbepoetina α según la equivalencia de ficha técnica (200UI:1mcg). Se vio que los tratados con darbepoetina α necesitaron dosis menores para conseguir similares niveles de Hb, en concreto, tenían un IRE un 23% inferior a los tratados con epoetina α . Esto confirma que en los pacientes tratados con darbepoetina α no varíe el IRE según el tipo de paciente, hecho que sí ocurre con epoetina α/β y CERA.

Por otro lado, el incremento de la resistencia a eritropoyetina asociado a diálisis es un hecho ya probado. Puede explicarse por numerosos factores, como el alto número de comorbiliades que tienen estos pacientes. Se ha observado que el proceso de diálisis por sí mismo supone un factor que incrementa la resistencia a AEE²⁹. Una de las causas más importantes es el incremento de la inflamación, como resultado de la insuficiencia renal, el tipo de diálisis u otras causas¹⁶³. Se estima que entre el 35% y el 65% de los pacientes sometidos a HD presentan inflamación oculta. A pesar de ello, la ausencia de unos depósitos de hierro adecuados constituye el principal motivo de incremento de resistencia en pacientes en HD^{138,164}.

Existen otras causas por las que se podría incrementar el IRE en el proceso de diálisis, como la contaminación del líquido de diálisis con plomo, cobre, nitratos, flúor, cloro, arsénico o zinc que podría provocar anemia, o la pérdida de sangre por el dializador⁶⁶. En nuestro estudio no hemos registrado datos relativos al propio proceso de diálisis, aunque podemos confirmar que se utilizó el mismo tipo de dializador,

la misma técnica y el mismo líquido de diálisis durante todo el estudio. También se ha visto que el tipo de acceso vascular para la diálisis podría influir en el IRE. Se ha observado que los catéteres se asocian un mayor IRE que las fístulas arteriovenosas, debido a la mayor incidencia de infecciones en los primeros. Dentro de las fístulas arteriovenosas, las sintéticas suelen mostrar más resistencia a eritropoyetina que las naturales, por la mayor pérdida de sangre o por la inflamación, como consecuencia de un objeto extraño en el cuerpo.

Relación con el IST

Para estudiar la relación del IST con el IRE, se estratificaron los pacientes en tres grupos (IST <20%, IST= 20-40% e IST >40%), tomando como referencia el estudio de López-Gómez et al, donde el IRE obtenido fue menor a mayor valor del IST²⁹. Sin embargo, nosotros sólo encontramos diferencias en los pacientes con un IST <20%, no entre los grupos con IST= 20-40% e IST >40%. En el trabajo de López-Gómez et al, al igual que en el nuestro, el IST fue el único indicador de depósitos de hierro que se correlacionó con la resistencia a eritropoyetina. Estos datos son similares a los obtenidos en un estudio en pacientes en prediálisis, donde sólo el IST se asoció con el IRE²⁹.

La deficiencia de hierro es la causa más estudiada relacionada con el incremento del IRE⁶¹. No obstante, no todos los indicadores de depósitos de hierro se han asociado con esta resistencia. Como hemos mencionado, el IST es el parámetro que mejor refleja la funcionalidad y disposición del hierro en relación a su uso en la eritropoyesis²⁹.

5.2.6.2.- Variables continuas en las que se ha encontrado una asociación con el IRE para cada AEE

PCR

Hemos encontrado una asociación positiva entre la PCR y el IRE para epoetina α/β . A pesar de la clara relación entre PCR y el estado inflamatorio, no siempre se asocia con un aumento en la necesidad de dosis. Guerrero-Riscos et al no encontraron una asociación estadísticamente significativa entre la PCR y el

IRE¹²⁸. Además, como ya hemos mencionado, nuestros pacientes tenían una PCR relativamente baja.

IMC y peso

Hemos obtenido una correlación inversamente proporcional entre el IMC y el peso con el IRE. Un IMC bajo se relaciona con un estado de malnutrición, y por lo tanto, con aumento en la resistencia al tratamiento con AEE²⁹. Otros trabajos también han asociado un menor peso a la necesidad de utilizar mayores dosis de AEE¹³³.

Albúmina

En nuestros pacientes hemos observado una asociación estadísticamente significativa e inversamente proporcional entre la albúmina y el IRE ajustado, y específicamente para aquellos tratados con epoetina α/β . Una correlación similar fue descrita por Pérez-García et al para este mismo AEE¹³⁸.

La albúmina como marcador del estado nutricional e inflamatorio se ha asociado con el IRE, ya que tanto la desnutrición como la inflamación pueden favorecer la resistencia a AEE^{29,145}.

No hemos encontrado una asociación estadísticamente significativa entre la PTH y el IRE, resultado que concuerda con otros estudios^{29,128}. Tampoco hemos observado una relación estadísticamente significativa entre la ferritina y el IRE. Esto puede ser debido al doble significado de este parámetro, ya que valores elevados pueden indicar unos adecuados depósitos de hierro y además la presencia de un estado de inflamación. De ahí, que no sea extraño que no se encuentre ningún tipo de correlación con el IRE. López-Gómez et al llevaron a cabo un estudio en 1.710 pacientes en HD donde no se encontró asociación entre el IRE y la ferritina²⁹. Resultados similares fueron obtenidos en una cohorte nacional de 134 pacientes en prediálisis, donde también la asociación encontrada entre el IRE y los marcadores de los depósitos de hierro se estableció con el IST y no con la ferritina¹²⁸.

En la literatura también hay descrita una asociación entre la resistencia a la eritropoyetina y otros factores que no han sido registrados en nuestro estudio. Entre ellos destacan:

1. Fármacos concomitantes

El consumo de IECAs y ARA-II en pacientes con ERC es muy elevado¹²⁸. Su influencia en el incremento de la resistencia a AEE es muy controvertida. Dosis altas de estos fármacos se han asociado con la necesidad de dosis mayores de AEE⁶³. Existen estudios que asocian la utilización de estos fármacos y el desarrollo de anemia en el 30% de los pacientes con trasplante renal¹⁶⁵. Sin embargo, son varios los trabajos que no han encontrado asociación entre el IRE y el uso de fármacos antihipertensivos^{29,128}. En esta línea, la guía NICE: *Anemia management in chronic kidney disease* concluye que no hay evidencia de que estos tratamientos generen resistencia al tratamiento con AEE, recomienda que no deberían ser suspendidos, aunque las dosis de AEE podrían necesitar ser ajustadas²⁵.

2. Enfermedad cardiovascular

Se ha asociado un mayor IRE con la existencia de antecedentes cardiológicos y con episodios de insuficiencia cardíaca²⁹. La IC y la anemia son dos patologías interrelacionadas, ya que la anemia es un factor de riesgo independiente de la aparición de IC, y ésta es la causa más frecuente de muerte entre los pacientes en HD¹⁶⁶. López-Gómez et al también encontraron que los pacientes con historia de IC tenían un mayor IRE que aquellos pacientes sin IC²⁹. Sin embargo, no hallaron correlación entre el IRE y otras alteraciones cardiovasculares como antecedentes de enfermedad isquémica coronaria o de arritmia. Otro estudio nacional obtuvo estos mismos resultados, una ausencia de correlación con antecedentes cardiovasculares, con la excepción de la IC¹²⁸. Esto podría explicarse porque en la IC existe un proceso inflamatorio que induce la apoptosis de los progenitores eritroides, y también se estimula la producción de hepcidina, lo que disminuye la producción de hierro¹⁶⁷.

3. Colesterol

Existen estudios que correlacionan los niveles de colesterol con el IRE. López-Gómez et al dividieron a los pacientes en tres grupos según los niveles de colesterol: <200 mg/dl, 200-240 mg/dl y >240 mg/dl, y vieron que el IRE era mayor cuanto mayor era el colesterol²⁹. Guerrero-Riscos et al analizaron a los pacientes según IRE mayor o menor a 2,6, y observaron que niveles de colesterol inferiores se correlacionaban estadísticamente con el grupo de menor IRE¹²⁸.

No está clara la relación del colesterol con la resistencia a eritropoyetina. La principal hipótesis es su relación con la situación nutricional del paciente.

4. Otros factores

- Intoxicación con aluminio: debido a su baja incidencia, no hemos considerado relevante su evaluación en este estudio.
- Hemoglobinopatías: pacientes con estas alteraciones fueron excluidos del estudio.
- Raza: la raza negra se ha asociado con mayores requerimientos de dosis de AEE¹⁶⁸. Todos los pacientes de nuestro estudio eran de raza caucásica, aunque esto no fue registrado inicialmente.
- Altitud: a mayor altitud nos podemos encontrar ante unos niveles de Hb más elevados⁶². En el área sanitaria que abarca nuestro hospital no existen diferencias relevantes en cuanto a la altitud.

5.2.7.- Depósitos de hierro

5.2.7.1.- Asociación de los depósitos de hierro con las variables estudiadas

5.2.7.1.1.- Índice de Saturación de la Transferrina

El 84,8% de los pacientes tenían un IST $\geq 20\%$, es decir, tenían unos valores adecuados para estar en tratamiento con AEE^{47,48,50,52}. Hemos visto que, en

general, presentar un IST $\geq 20\%$ se asocia con un mayor nivel de Hb y con menores dosis de AEE. De ahí, la importancia de la monitorización de este parámetro durante el tratamiento con estos fármacos.

5.2.7.1.2.- Ferritina

El 71,7% de los pacientes tenían una ferritina ≥ 100 mcg/l, es decir, unos niveles adecuados según recomiendan las fichas técnicas^{47,48,50,52}. El nivel de ferritina que los pacientes presentaban en el momento del estudio no se ha correlacionado con la concentración de Hb ni con las dosis de AEE utilizadas.

5.2.7.2.- Tratamiento con hierro exógeno

Observamos que el 61,9% de los pacientes con un IST $< 20\%$ y una ferritina < 100 mcg/l estaban recibiendo suplementos de hierro. Mientras que sólo el 45,0% de los pacientes con IST $< 20\%$ y el 39,0% con una ferritina < 100 mcg/dl recibían este aporte de hierro. Las fichas técnicas de cada AEE recomiendan la administración de hierro exógeno, bien oral si se tolera, o intravenoso, sino existen unos valores adecuados de IST (IST $\geq 20\%$) o de ferritina (ferritina ≥ 100 mcg/l)^{47,48,50,52}. Estas recomendaciones se deben a que el hierro disponible en el organismo es básico para que se produzca una adecuada formación de la Hb y así también poder garantizar el éxito de los AEE.

En cuanto a los resultados obtenidos, cabe destacar que posiblemente el porcentaje de pacientes en tratamiento con hierro esté subestimado, ya que esta información fue recogida de las historias clínica escritas por los médicos, y si en ellas no aparecía explícitamente la administración de hierro se consideró que el paciente no estaba en tratamiento con el mismo. A este motivo, se puede deber la gran variabilidad de datos que existen en la literatura sobre este tema. Según el tipo de estudio y las características de los pacientes, el porcentaje de pacientes con AEE en tratamiento con hierro puede oscila entre un 11% y un 81%^{116,118,144}.

El hecho de que la ferritina se encuentre elevada en procesos inflamatorios, especialmente en pacientes en diálisis, podría hacer que no se prescribiera hierro en un paciente que lo necesitara según ficha técnica. No obstante, el estudio DRIVE demostró que la utilización de gluconato férrico intravenoso en pacientes con IST bajo y ferritina elevada mejoraba el manejo de la anemia en pacientes tratados con AEE¹⁶⁹. De ahí, el escaso valor de la ferritina en procesos inflamatorios y la importancia de que ésta sea valorada de forma conjunta con el IST.

5.3.- LIMITACIONES

- El diseño transversal del estudio no permite extrapolar los resultados obtenidos, que proceden de la práctica clínica de un hospital. Este diseño, permite obtener interesantes correlaciones entre variables; aunque no una relación de causalidad entre las mismas. No obstante, cabe destacar que el diseño del estudio es adecuado para nuestro objetivo, ya que las características de los ensayos clínicos aleatorizados no permiten conocer la utilización real de estos fármacos, ni sus implicaciones en la práctica asistencial.
- En cuanto a la selección de pacientes, podría ser que algunos pacientes externos no acudieran a recoger su medicación en el periodo de estudio al Servicio de Farmacia, por lo que no fueron incluidos en el mismo. Este posible sesgo no existe en los pacientes en hemodiálisis, ya que la dispensación a los Centros de Diálisis se realiza de forma semanal.
- Se ha visto que pacientes con anemias más severas al iniciar el tratamiento con AEE podrían necesitar mayores dosis para alcanzar unos niveles de Hb adecuados, probablemente por la mayor comorbilidad²⁹. En nuestro estudio, no se midieron los niveles de Hb al iniciar el tratamiento, por lo que no sabemos si en determinados pacientes una anemia inicial más severa les llevó a utilizar mayores dosis de AEE. No obstante, sí que en el momento de inclusión se

observaron unos niveles de Hb similares entre los grupos, además de unas similares comorbilidades.

6.- CONCLUSIONES

1. Los agentes estimulantes de la eritropoyesis se utilizaron en un perfil de pacientes muy similar al descrito en la literatura científica, a excepción de una edad media ligeramente superior. Las principales etiologías de la enfermedad renal crónica fueron la vascular y la diabética y la mayoría de los pacientes se encontraban en estadio 4 ó 5.
2. El 50,5% de los pacientes estaban en prediálisis, el 30,9% estaban en diálisis y el 18,6% tenían un trasplante renal funcionando. La diálisis se asoció con un mayor estado inflamatorio, una menor función renal y un nivel de PTH más elevado.
3. El 76,6% de los pacientes estaban siendo tratados con agentes estimulantes de la eritropoyesis de semivida larga (darbepoetina α o CERA). CERA fue el tratamiento de elección en pacientes que no estaban sometidos a diálisis. Estos pacientes presentaban mayor nivel de albúmina y menor edad y nivel de PTH que los tratados con epoetina α/β y darbepoetina α .
4. El tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis se consideró efectivo, ya que un 92,8% de los pacientes presentaban un nivel de hemoglobina superior a 10 g/dl. No se encontraron diferencias entre los distintos agentes en cuanto a efectividad y seguridad.
5. En la práctica clínica en pacientes en prediálisis y con trasplante renal, la dosis equipotente de CERA necesaria para conseguir el objetivo terapéutico es significativamente inferior a la descrita en la ficha técnica. Estos resultados han sido confirmados en ensayos clínicos realizados posteriormente y cuestionan las equivalencias establecidas por los organismos reguladores, ya que se ha visto que las dosis equipotentes de CERA están sobreestimadas.
6. Epoetina α/β y CERA fueron los agentes estimulantes de la eritropoyesis más eficientes en prediálisis. CERA fue el agente menos eficiente en pacientes con trasplante renal y en diálisis. Darbepoetina α fue igualmente eficiente en los tres tipos de pacientes.

7. La diálisis, la presencia de trasplante renal y el bajo índice de saturación de la transferrina son los principales factores a tener en cuenta en el posicionamiento terapéutico de los agentes estimulantes de la eritropoyesis, debido a su impacto en la resistencia a estos fármacos, en la dosis y en el coste.

8. La ferritina tiene un escaso valor como indicador de los depósitos de hierro en la práctica clínica, únicamente aportando valor como parámetro inflamatorio. El análisis y la corrección de los depósitos de hierro, con el objetivo de conseguir un índice de saturación de la transferrina superior al 20%, y la prescripción de agentes estimulantes de la eritropoyesis en función del perfil del paciente serían las estrategias más importantes en la optimización de la eficiencia del tratamiento con estos fármacos.

7.- ANEXOS

Anexo I. Hoja de recogida de datos**HOJA DE RECOGIDA DE DATOS**

Utilización de agentes estimulantes de la eritropoyesis en el tratamiento de la anemia secundaria a enfermedad renal crónica.



Hospital General Universitario
Gregorio Marañón

Comunidad de Madrid

Nº Hª:

Nombre:

Fecha de dispensación (fecha de inclusión):

-Sexo: H / M

-Fecha Nacimiento:

-Etiología de la ERC:

-Tipo de Consulta:

Fecha:

Peso:

Talla:

Criterios exclusión:

- ☐ Duración del tratamiento con el mismo AEE <12 semanas.
- ☐ Modificación de la dosis del AEE en el último mes.
- ☐ Variación de los niveles de Hb \pm 1g/dl en el último mes.
- ☐ Malignidad hematológica (Síndrome Mielodisplásico, Mieloma Múltiple...) o neoplasias activas.
- ☐ Sangrados activos o anemias por trastornos crónicos diferentes a la ERC.
- ☐ Ausencia de analítica en los tres meses previos a la dispensación.

Presencia de:

- ☐ Diálisis peritoneal
- ☐ Hemodiálisis
- ☐ Trasplante renal
- ☐ Diabetes mellitus

Agentes estimulantes de la eritropoyesis:

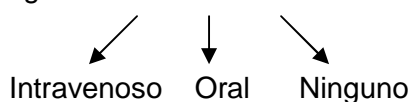
Tipo de AEE	Posología (dosis y frecuencia de administración)	Servicio Prescriptor

Parámetros de laboratorio:

	Valor	Fecha
Hb (g/dl)		
Cr (mg/dl)		
Albúmina (g/dl)		
PCR (mg/dl)		
IST (%)		
Ferritina (mcg/l)		
Folato (mcg/l)		
Vitamina B12 (ng/l)		
PTH (ng/l)		

Tratamiento con hierro:

Si IST <20% y/o ferritina <100 mcg/l: tratamiento con hierro



8.- BIBLIOGRAFÍA

-
- ¹ K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. Am J Kidney Dis. 2002;392(Suppl1):S1-266.
- ² Calderón-González C, García-Fernández N. Enfermedad renal crónica: clasificación, etiopatogenia y factores pronósticos. Medicine. 2011;10(79):5364-9.
- ³ Marín R, Goicoechea MA, Gorostidi M, eds: Guías SEN. Riñón y enfermedad cardiovascular. Nefrología. 2004; 24(6):S1-S235.
- ⁴ Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. Am J Kidney Dis. 2003;41:1-12.
- ⁵ Gracia S, Montañés R, Bover J, Cases A, Deulofeu R, Martín de Francisco AL, et al. Recomendaciones sobre la utilización de ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular en adultos. Nefrología. 2006;26(6):658-65.
- ⁶ Otero A, Gayoso P, García F, De Francisco AL. Epidemiology of chronic renal disease in the Galician population: results of the pilot Spanish EPIRCE study. Kidney Int Suppl. 2005;S16-S19.
- ⁷ Marín R, Goicoechea MA, Gorostidi M, Cases A, Díez J, Escolar G, et al. Guía de la Sociedad Española de Nefrología sobre riñón y enfermedad cardiovascular. Versión abreviada. Nefrología. 2006;26:31-44.
- ⁸ Informe de diálisis y trasplante 2011. Registro Español de Enfermos Renales. Organización Nacional de Trasplantes. XLII Congreso de la Sociedad Española de Nefrología, 6-9 de octubre, Maspalomas.
- ⁹ Alcázar Arroyo R, Orte L, González Parra E, Górriz JL, Navarro JF, Martín de

Francisco AL, et al. Documento de consenso SEN-semFYC sobre la enfermedad renal crónica. Nefrologia. 2008;28(3):273-82.

¹⁰ Lindeman RD, Tobin JD, Shock NW. Association between blood pressure and the rate of decline in renal function with age. Kidney Int. 1984;26(6):861-8.

¹¹ Fliser D, Franek E, Ritz E. Renal function in the elderly – is the dogma of an inexorable decline of renal function correct? Nephrol Dial Transplant. 1997;12(8):1553-5.

¹² Kasiske BL. Relationship between vascular disease and age-associated changes in the human kidney. Kidney Int. 1987;31(5):1153-9.

¹³ Maddox DA, Brenner BM: Glomerular ultrafiltration. En: Brenner BM, Rector FC, eds. Brenner and Rector's The Kidney Vol 1. Philadelphia, USA: WB Saunders, 353-412, 2004.

¹⁴ Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron.1976;16:31-41.

¹⁵ Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Ann Intern Med.1999;130:461-70.

¹⁶ Levey AS, Greene T, Kusek JW, Beck GJ. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. J Am Soc Nephrol. 2000;(11):155A.

¹⁷ National Kidney Disease Education Program, Suggestions for Laboratories. Disponible en internet (acceso Julio 2011). Disponible en: http://www.nkdep.nih.gov/labprofessionals/ClinicalLab_Recommendations_508.pdf

-
- ¹⁸ Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604-12.
- ¹⁹ Duncan L, Heathcote J, Djurdjev O, Levin A. Screening for renal disease using serum creatinine: who are we missing? *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16:1042-6.
- ²⁰ Astor BC, Muntner P, Levin A, Eustace JA, Coresh J. Association of kidney function with anaemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med.* 2002;162 (12):1401-8.
- ²¹ Koch KM, Frei U. Treatment of renal anemia, 1960-1990. *Adv Nephrol Necker Hosp.* 1991;20:19-30.
- ²² García-Fernández N, Calderón-González C. Enfermedad renal crónica: manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento. *Medicine.* 2011;10(79):5370-7.
- ²³ World Health Organization. Iron Deficiency Anaemia, Assessment, Prevention and Control: a guide for programme managers. Geneva: 2001.
- ²⁴ Tirlapur VG, Gicheru K, Charalambous BM, Evans PJ, Mir MA. Packed cell volume, haemoglobin, and oxygen saturation changes in healthy smokers and non-smokers. *Thorax.* 1983;38(10):785-7.
- ²⁵ National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK). Anaemia Management in Chronic Kidney Disease: National Clinical Guideline for Management in Adults and Children. London: Royal College of Physicians (UK); 2006. (NICE Clinical Guidelines, No. 39.)

-
- ²⁶ Guyatt GH, Patterson C, Ali M, Singer J, Levine M, Turpie I, et al. Diagnosis of iron-deficiency anemia in the elderly. *Am J Med*. 1990;88(3):205-9.
- ²⁷ Patterson C, Guyatt GH, Singer J, Ali M, Turpie I. Iron deficiency anemia in the elderly: the diagnostic process. *CMAJ*. 1991;144(4):435-40.
- ²⁸ Joosten E, Pelemans W, Hiele M, Noyen J, Verhaeghe R, Boogaerts MA. Prevalence and causes of anaemia in a geriatric hospitalized population. *Gerontology*. 1992;38(1-2):111-7.
- ²⁹ López-Gómez JM, Portolés JM, Aljama P. Factors that condition the response to erythropoietin in patients on hemodialysis and their relation to mortality. *Kidney Int Suppl*. 2008;(111):75-81.
- ³⁰ Williams EMI, Jones L, Vessey MP, McPherson K; Canadian Erythropoietin Study Group. Association between recombinant human erythropoietin and quality of life and exercise capacity of patients receiving haemodialysis. *BMJ*. 1990;300(6724):573-8.
- ³¹ Thomas MC, MacIsaac RJ, Tsalamandris C, Molyneaux L, Goubina I, Fulcher G, et al. The burden of anaemia in Type 2 diabetes and the role of nephropathy: a cross-sectional audit. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(7):1792-7.
- ³² Thomas MC, Cooper ME, Tsalamandris C, MacIsaac R, Jerums G. Anemia with impaired erythropoietin response in diabetic patients. *Arch Intern Med*. 2005;165(4):466-9.
- ³³ El-Achkar TM, Ohmit SE, McCullough PA, Crook ED, Brown WW, Grimm R, et al; Kidney Early Evaluation Program. Higher prevalence of anemia with diabetes mellitus in moderate kidney insufficiency: The Kidney Early Evaluation Program. *Kidney Int*. 2005;67(4):1483-8.

-
- ³⁴ Young B, Zaritsky J. Heparin for clinicians. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:1384-7.
- ³⁵ Go AS, Chertow GM, Fan D McCulloch CE, Hsu C. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *N Eng J Med*. 2004;351:1296-305.
- ³⁶ Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal Follow-up and Outcomes Among a Population with Chronic Kidney Disease in a Large Managed Care Organization. *Arch Intern Med*. 2004;164:659-3.
- ³⁷ Brosius FC III, Hostetter TH, Kelepouris E, Mitsnefes MM, Moe SM, Moore MA. Detection of Chronic Kidney Disease in Patients With or at Increased Risk of Cardiovascular Disease: a Science Advisory From the American Heart Association Kidney and Cardiovascular Disease Council; the Councils on High Blood Pressure Research, Cardiovascular Disease in the Young, and Epidemiology and Prevention; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: Developed in Collaboration With the National Kidney Foundation. *Circulation*. 2006;114:1083-7.
- ³⁸ Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Cardiovascular disease in chronic renal disease: Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis*. 1998;32(3):112-9.
- ³⁹ Torreogrosa JV, Bover J, Cannata J, Lorenzo V, Martín de Francisco AL, Martínez I. Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en los pacientes con enfermedad renal crónica. Sociedad Española de Nefrología. *Nefrologia*. 2011;31(1):3-32.
- ⁴⁰ Turner G, Brown RC, Silver A, Seymour G, Woodhead JS. Renal insufficiency and secondary hyperparathyroidism in elderly patients. *Ann Clin Biochem*. 1991;28(4):321-6.

-
- ⁴¹ De Boer IH, Gorodetskaya I, Young B, Hsu CY, Chertow GM. The severity of secondary hyperparathyroidism in chronic renal insufficiency is GFR-dependent, race-dependent, and associated with cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(11):2762-9.
- ⁴² López Gómez JM. Manejo de la anemia en la enfermedad renal crónica. *Nefrología.* 2008;(2):63-6.
- ⁴³ K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2004;43(1):S1-290.
- ⁴⁴ Lin FK, Suggs S, Lin CH, Browne JK, Smalling R, Egrie JC, et al. Cloning and expression of the human erythropoietin gene. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 1985;82(22):7580-4.
- ⁴⁵ Winearls CG, Oliver DO, Pippard MJ, Reid C, Downing MR, Cotes PM. Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anaemia of patients maintained by chronic haemodialysis. *Lancet.* 1986;2(8517):1175-8.
- ⁴⁶ Epoetin alfa. ChemicalBook: 2008 [Acceso en julio 2013]. Disponible en: http://www.chemicalbook.com/ProductChemicalPropertiesCB41011881_EN.htm
- ⁴⁷ Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios: Epopen. Ficha técnica [Acceso en junio 2013]. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=60758&formato=pdf&formulario=FICHAS>.
- ⁴⁸ European Public Assessment Reports: Neorecormon (documento en internet). Londres: European Medicines Agency; 1995 [acceso en junio 2013]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000116/WC500024979.pdf

-
- ⁴⁹ WHO Drug Information. Geneva: World Health Organization [acceso en julio 2013]. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js2288e/12.html>.
- ⁵⁰ European Public Assessment Reports: Aranesp (documento en internet). Londres: European Medicines Agency; 1995 [acceso en junio 2013]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000332/WC500026149.pdf.
- ⁵¹ Mónica Cuevas P, Pía Rosati M, Francisco Cano S. Tratamiento de la anemia con eritropoietina y hierro en Enfermedad Renal Crónica. Rev Chil Pediatr. 2008;79(2):131-45.
- ⁵² European Public Assessment Reports: Mircera (documento en internet). Londres: European Medicines Agency; 1995 [acceso en junio 2013]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000739/WC500033672.pdf
- ⁵³ Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, et al; CHOIR Investigators. Correction of Anaemia with Epoetin Alfa in Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. 2006;355:2085-98.
- ⁵⁴ Tilman B Drüeke, Francesco Locatelli, Naomi Clyne, Kai-Uwe Eckardt, Iain C Macdougall, Dimitrios Tsakiris, et al. Normalization of Hemoglobin Level in Patients with Chronic Kidney Disease and Anemia. N Engl J Med. 2006;355:2071-84.
- ⁵⁵ Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU, et al; TREAT Investigators. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. N Engl J Med. 2009;361(21):2019-32.
- ⁵⁶ Public Statement. Epoetins and the risk of tumour growth progression and thromboembolic events in cancer patients and cardiovascular risks in patients

with chronic kidney disease. Doc Ref. EMEA/496188/2007 (documento en internet). London: European Medicines Agency; 2007 (acceso en octubre 2012). Disponible en: http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2009/11/WC500015604.pdf.

⁵⁷ Fishbane S, Berns JS. Hemoglobin cycling in hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. *Kidney Int.* 2005;68(3):1337-43.

⁵⁸ Gershon SK, Luksenburg H, Coté TR, Braun MM. Pure red cell aplasia and recombinant erythropoietin. *N Eng J Med.* 2002;346:1584-6.

⁵⁹ Perez-Garcia R, Rodriguez-Benitez P, Villaverde MT, Valderrabano F. Is the index of response to erythropoietin (IRE) a good marker of adequate dialysis?. *Nefrologia.* 2001;21(6):606-7.

⁶⁰ Pereira BJ. Balance between pro-inflammatory cytokines and their specific inhibitors in patients on dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 1995;10:27-32.

⁶¹ Horl WH, Jacobs C, Macdougall IC. European best practice guidelines I4-I6: inadequate response to epoetin. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;5(4):43-50.

⁶² Locatelli F, Aljama P, Barany P, Canaud B, Carrera F, Eckardt KU, et al. Revised European Best Practice Guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(2):1-147.

⁶³ European Best Practice Guidelines for the Management of Anemia in Patients with Chronic Renal Failure: Guideline 14: causes of an inadequate response to epoetin treatment. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14(5):25-7.

⁶⁴ Lai PC, Wu MS, Huang JY, Huang CC, Leu ML. Efficacy of intravenous and subcutaneous erythropoietin in patients on hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Changgeng Yi Xue Za Zhi.* 1994;17(2):105-12.

-
- ⁶⁵ Cavill I. Iron status as measured by serum ferritin: the marker and its limitations. *Am J Kidney Dis.* 1999;34 (Supl. 2):S12-7.
- ⁶⁶ Elliott J, Mishler D, Agarwal R. Hyporesponsiveness to erythropoietin: causes and management. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2009;16(2):94-100.
- ⁶⁷ Madore F, Lowrie EG, Brugnara C, Lew NL, Lazarus JM, Bridges K, et al. Anemia in hemodialysis patients: variables affecting this outcome predictor. *J Am Soc Nephrol.* 1997;8(12):1921-9.
- ⁶⁸ Klemm A, Sperschneider H, Lauterbach H, Stein G. Is folate and vitamin B12 supplementation necessary in chronic hemodialysis patients on erythropoietin therapy?. *Clin Nephrol.* 1992;38:290-2.
- ⁶⁹ Richardson D, Bartlett C, Goutcher E, Jones CH, Davison AM, Will EJ. Erythropoietin resistance due to dialysate chloramine: the two-way traffic of solutes in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14(11):2625-7.
- ⁷⁰ Rao DS, Shih M-S, Mohini R. Effect of serum parathyroid hormone and bone marrow fibrosis on the response to erythropoietin in uremia. *N England J Med.* 1993;328:171-5.
- ⁷¹ Evers J. Cardiac hemolysis and anemia refractory to erythropoietin on anemia in dialysis patients. *Nephron.* 1995;71:180.
- ⁷² Rossert J, Gassmann-Mayer C, Frei D, McClellan W. Prevalence and predictors of epoetin hyporesponsiveness in chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22:794-800.
- ⁷³ Gossman J, Burkhardt R, Harder S, Lenz T, Sedlmeyer A, Klinkhardt U, et al. Angiotensin II infusion increases plasma erythropoietin levels via an angiotensin II type I receptor-dependent pathway. *Kidney Int.* 2001;60:83-6.

-
- ⁷⁴ López-Gómez JM, Pérez-Flores I, Jofré R, Carretero D, Rodríguez-Benitez P, Villaverde M, et al. Presence of a failed kidney transplant in patients who are on hemodialysis is associated with chronic inflammatory state and erythropoietin resistance. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(9):2494-501.
- ⁷⁵ Nassar GM, Fishbane S, Ayus JC. Occult infection of old nonfunctioning arteriovenous grafts: a novel cause of erythropoietin resistance and chronic inflammation in hemodialysis patients. *Kidney Int Suppl*. 2002;(80):49-54.
- ⁷⁶ Besarab A, Amin N, Ahsan M, Vogel SE, Zazuwa G, Frinak S, et al. Optimization of epoetin therapy with intravenous iron therapy in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11(3):530-8.
- ⁷⁷ Hernández Jaras J. El reto de disminuir los costes en el tratamiento de la anemia renal con factores eritropoyéticos. *Farm Hosp*. 2009;33(5):235-6.
- ⁷⁸ Kooistra MP, Niemantsverdriet EC, Van Es A, Mol-Beermann NM, Struyvenberg A, Marx JJ. Iron absorption in erythropoietin-treated haemodialysis patients: effects of iron availability, inflammation and aluminium. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13:82-8.
- ⁷⁹ Ryu S, Chang Y, Woo HY, Kim DI, Kim WS, et al. Changes in body weight predict CKD in healthy men. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19:1798-805.
- ⁸⁰ Orth SR, Hallan SI. Smoking: a risk factor for progression of chronic kidney disease and for cardiovascular morbidity and mortality in renal patients-absence of evidence or evidence of absence?. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:226-36.
- ⁸¹ DeGowin RL, Lavender AR, Forland M, Charleston D, Gottschalk A. Erythropoiesis and erythropoietin in patients with chronic renal failure treated with hemodialysis and testosterone. *Ann Intern Med*. 1970;72(6):913-8.

-
- ⁸² Fried W, Jonasson O, Lang G, Schwartz F. The hematologic effect of androgen in uremic patients. Study of packed cell volume and erythropoietin responses. *Ann Intern Med.* 1973;79(6):823-7.
- ⁸³ Hendler ED, Goffinet JA, Ross S, Longnecker RE, Bakovic V. Controlled study of androgen therapy in anemia of patients on maintenance hemodialysis. *N Eng J Med.* 1974;291(20):1046-51.
- ⁸⁴ Williams JS, Stein JH, Ferris TF. Nandrolone decanoate therapy for patients receiving hemodialysis. A controlled study. *Arch Intern Med.* 1974;134(2):289-92.
- ⁸⁵ Cattran DC, Fenton SS, Wilson DR, Oreopoulos D, Shimizu A, Richardson RM. A controlled trial of nondrolone decanoate in the treatment of uremic anemia. *Kidney Int.* 1977;12(6):430-7.
- ⁸⁶ Naik RB, Gibbons AR, Gyde OH, Harris BR, Robinson BH. Androgen trial in renal anaemia. *Proc Eur Dial Transplant Assoc.* 1978;15:136-143.
- ⁸⁷ K/DOQI; National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis.* 2006;47(Supl. 3):S11-145.
- ⁸⁸ Cooper BA, Branley P, Bulfone L, Collins JF, Craig JC, Fraenkel MB, et al; IDEAL Study. A randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis. *N Engl J Med.* 2010;363(7):609-19.
- ⁸⁹ Pérez-García R, Rodríguez Benítez P, Jofre R, López-Gómez JM, Villaverde MT, Blanco A, et al. Resistance index to epoetin alpha and to darbepoetin-alpha in chronic hemodialysis patients: a cohort study. *Nefrologia.* 2007;27(3):340-9.
- ⁹⁰ López Gómez J, Valderrábano F. Resistencia al tratamiento con eritropoyetina. *Nefrologia.* 1999;19(3):4-9.

-
- ⁹¹ Guías de Práctica Clínica en Diálisis Peritoneal. Nefrología. 2006;26(4):1-184.
- ⁹² López-Gómez JM, Portolés Pérez JM. Diálisis peritoneal continua ambulatoria. En: Montenegro J, Correa-Rotter R, Riella MC, Eds. Tratado de Diálisis Peritoneal. Barcelona, España: Elsevier 2009.
- ⁹³ Selby NM, Fonseca SA, Fluck RJ, Taal MW. Hemoglobin variability with epoetin beta and continuous erythropoietin receptor activator in patients on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int*. 2012;32(2):177-82.
- ⁹⁴ González MT, Ramos R, Vera M, Barbosa F, Garcia C, Garcia I, et al. Monthly CERA treatment maintains stable hemoglobin levels in routine clinical practice of peritoneal dialysis patients. *Ren Fail*. 2013;35(3):314-9.
- ⁹⁵ Suthanthiran M, Strom TB. Renal Transplantation. *N Engl J Med*. 1994;331(6):365-76.
- ⁹⁶ Excerpts from the United States renal data base. 2006 annual data report: atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States. Transplantation. *Am J Kidney Dis*. 2007;49(S1):S147:58.
- ⁹⁷ López-Gómez JM, Pérez-Flores I, Jofré R, Carretero D, Rodríguez-Benítez P, Villaverde M, et al. Presence of a failed kidney transplant in patients who are on hemodialysis is associated with chronic inflammatory state and erythropoietin resistance. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:2494-501.
- ⁹⁸ Yorgin PD, Scandling JD, Belson A, Sanchez J, Alexander SR, Andreoni KA. Late post-transplantation anemia in adult renal transplant recipients. An under-recognized problem?. *Am J Transplant*. 2002;2:429-35.

-
- ⁹⁹ Mix TC, Kazmi W, Khan S, Ruthazer R, Rohner R, Pereira BJ, et al. Anemia: a continuing problem following kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2003;3:1426-33.
- ¹⁰⁰ Vanrenterghem Y, Ponticelli C, Morales HJM, Abramowicz D, Baboolal K, Eklund B, et al. Prevalence and management of anemia in renal transplant recipients: a European survey. *Am J Transplant.* 2003;3:835-45.
- ¹⁰¹ Shah N, Al-Khoury S, Afzali B, Covic A, Roche A, Marsh J, et al. Posttransplantation anemia in adult renal allograft recipients: prevalence and predictors. *Transplantation.* 2006;81:1112-8.
- ¹⁰² Rigatto C. Anemia, renal transplantation, and the anemia paradox. *Semin Nephrol.* 2006;26:307-12.
- ¹⁰³ Sinnamon KT, Courtney AE, Maxwell AP, McNamee PT, Savage G, Fogarty DG. Level of renal function and serum erythropoietin levels independently predict anaemia postrenal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22:1969-73.
- ¹⁰⁴ Sureshkumar KK, Hussain SM, Ko TY, Thai NL, Marcus RJ. Effect of high-dose erythropoietin on graft function after kidney transplantation: a randomized, double-blind clinical trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(9):1498-506.
- ¹⁰⁵ Hafer C, Becker T, Kielstein JT, Bahlmann E, Schwarz A, Grinzoff N, et al. High-dose erythropoietin has no effect on short- or long-term graft function following deceased donor kidney transplantation. *Kidney Int.* 2012;81(3):314-20.
- ¹⁰⁶ Bren A, Arnol M, Kandus A, Varl J, Oblak M, Lindič J, et al. Treatment of anemia with epoetin in kidney transplant recipients. *Ther Apher Dial.* 2011;15(3):257-60.

¹⁰⁷ Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. Boletín Oficial del Estado, 7 de noviembre de 2007, núm. 267, p. 45652- 45698.

¹⁰⁸ Circular 12/91, de 17 de abril, de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Prosereme 5.

¹⁰⁹ Manual de Indicadores Farmacia 2011. Dirección General de Gestión Económica y de Compras de Productos Farmacéuticos y Sanitarios. Servicio Madrileño de Salud. 2011. Madrid.

¹¹⁰ Calvo MV, Alós M, Giráldez J, Inaraja MT, Navarro A, Nicolás J, en representación del Grupo de Trabajo Atención Farmacéutica de la SEFH. Bases de la Atención Farmacéutica en Farmacia Hospitalaria. Farm Hosp. 2006;30:120-3.

¹¹¹ Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Boletín Oficial del Estado, 27 de julio de 2006, núm. 267, p. 28122- 28165.

¹¹² Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. Boletín Oficial del Estado, 14 de diciembre de 1999, núm. 298, p. 43088-43099.

¹¹³ Boven K, Knight J, Bader F, Rossert J, Kai-Uwe Eckardt KU, Casadevall N. Epoetin-associated pure red cell aplasia in patients with chronic kidney disease: solving the mystery. Neph Dial Transp. 2005;20(3):33-40.

¹¹⁴ Resolución de 28 de diciembre de 2011, de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, por la que se determinan los nuevos conjuntos de medicamentos de ámbito hospitalario y sus precios de referencia. (documento en internet). Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e

Igualdad; 2011 (acceso en enero 2013). Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2011/12/30/pdfs/BOE-A-2011-20545.pdf>

¹¹⁵ Locatelli F, Olivares J, Walker R, Wilkie M, Jenkins B, Dewey C, et al. Novel erythropoiesis stimulating protein for treatment of anemia in chronic renal insufficiency. *Kidney Int.* 2001;60(2):741-7.

¹¹⁶ Levin NW, Fishbane S, Cañedo FV, Zeig S, Nassar GM, Moran JE, et al. Intravenous methoxy polyethylene glycol-epoetin beta for haemoglobin control in patients with chronic kidney disease who are on dialysis: a randomised non-inferiority trial (MAXIMA). *Lancet.* 2007;370(9596):1415-21.

¹¹⁷ Sulowicz W, Locatelli F, Ryckelynck JP, Balla J, Csiky B, Harris K, et al. Once-monthly subcutaneous C.E.R.A. maintains stable hemoglobin control in patients with chronic kidney disease on dialysis and converted directly from epoetin one to three times weekly. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2:637-46.

¹¹⁸ Macdougall IC, Walker R, Provenzano R, de Alvaro F, Locay HR, Nader PC, et al. C.E.R.A. corrects anemia in patients with chronic kidney disease not on dialysis: results of a randomized clinical trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(2):337-47.

¹¹⁹ Padullés-Zamora N, Comas-Sugrañes D, Pineda-Yuste MM, Jódar-Masanés R, Martínez-Castelao A. Utilización de eritropoyetina beta pegilada en enfermedad renal crónica en estadio 3, 4 o 5 no-D. *Nefrologia.* 2012;32(2):221-7.

¹²⁰ Heidenreich S, Leistikow F, Zinn S, Baumann J, Atzeni A, Bajeski V, et al. Monthly administration of a continuous erythropoietin receptor activator provides efficient haemoglobin control in non-dialysis patients during routine clinical practice. *Clin Drug Investig.* 2012;32(2):99-110.

-
- ¹²¹ González MT, Ramos R, Vera M, Barbosa F, Garcia C, Garcia I, et al. Monthly CERA treatment maintains stable hemoglobin levels in routine clinical practice of peritoneal dialysis patients. *Ren Fail.* 2013;35(3):314-9.
- ¹²² Otero A, de Francisco ALM, Gayoso P, García F. Prevalence of chronic renal disease in Spain: Results of the EPIRCE study. *Nefrologia.* 2010;30(1):78-86.
- ¹²³ Minutolo R, Zamboli P, Chiodini P, Mascia S, Vitiello S, Stazione G, et al. Conversion of darbepoetin to low doses of CERA maintains hemoglobin levels in non-dialysis chronic kidney disease patients. *Blood Purif.* 2010;30:186-94.
- ¹²⁴ World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. WHO Technical Report Series #894. Geneva: 2000.
- ¹²⁵ Seungho R, Yoosoo C, Hee-Yeon W, Soo-Geun K, Dong-Il K, Won Sool K, et al. Changes in Body Weight Predict CKD in Healthy Men. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(9):1798-805.
- ¹²⁶ Bavbek N, Isik B, Kargili A, Uz E, Uz B, Kanbay M, et al. Association of obesity with inflammation in occult chronic kidney disease. *J Nephrol.* 2008;21(5):761-7.
- ¹²⁷ Mendonça Ribeiro, Serra Alves de Oliveira, Fávaro Ribeiro, Comelis Bertolin, Bernardi Cesarino, Quintino de Lima, et al. Characterization and etiology of the chronic renal failure in a countryside nephrology unit of São Paulo State. *Acta Paul Enferm.* 2008;2:207-11.
- ¹²⁸ Guerrero-Riscos MA, Montes-Delgado R, Seda-Guzmán, Praena-Fernández. Resistencia a eritropoyetina y supervivencia en pacientes con enfermedad renal crónica 4-5 no-D y enfermedad cardíaca. *Nefrologia.* 2012;32(3):343-52.

-
- ¹²⁹ DiPiro JT. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach. Sixth Edition. Copyright 2005 by The McGraw-Hill Companies. ISBN: 0-07-141613-7.
- ¹³⁰ Mann JF, de Francisco A, Nassar G, Canaud B. Fewer dose changes with once-monthly C.E.R.A. in patients with chronic kidney disease. Clin Nephrol. 2011;76(1):9-15.
- ¹³¹ Orozco D, Gil V, Picó JA, Tobías J, Quirce F, Merino J. Mortalidad por diabetes mellitus en España: análisis comparativo entre las provincias españolas en el período 1981-1986. Aten Prim. 1995;15(6):349-56.
- ¹³² Wolfgang C Winkelmayr, Anil Chandraker. Pottransplantation Anemia: Management and Rationale. Clin J Am Soc Nephrol. 2008;3(2):49-55.
- ¹³³ Gentil MA, Pérez-Valdivia MA, González-Roncero FM, López-Mendoza M, Cabello V, Bernal G, et al. Treatment of anemia in renal transplantation: impact of a stricter application of hemoglobin targets. Transplant Proc. 2008;40(9):2916-8.
- ¹³⁴ Campistol JM, Carreño A, Morales JM, Pallardó L, Franco A, Navarro D, et al; TIVOLI Study Group. Once-monthly pegylated epoetin beta versus darbepoetin alfa every two weeks in renal transplant recipients: a randomized trial. Transplantation. 2013;95(2):e6-e10.
- ¹³⁵ Roger SD, Locatelli F, Woitas RP, Laville M, Tobe SW, Provenzano R, et al. C.E.R.A. once every 4 weeks corrects anaemia and maintains haemoglobin in patients with chronic kidney disease not on dialysis. Nephrol Dial Transplant. 2011;26(12):3980-6.
- ¹³⁶ Panichi V, Rosati A, Bigazzi R, Paoletti S, Mantuano E, Beati S, et al; RISCAVID Study Group. Anaemia and resistance to erythropoiesis-stimulating

agents as prognostic factors in haemodialysis patients: results from the RISCAVID study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(8):2641-8.

¹³⁷ Bren A, Arnol M, Kandus A, Varl J, Oblak M, Lindič J, et al. Treatment of anemia with epoetin in kidney transplant recipients. *Ther Apher Dial*. 2011;15(3):257-60.

¹³⁸ Pérez-García R, Rodríguez Benítez P, Jofre R, López-Gómez JM, Villaverde MT, Blanco A, et al. Resistance index to epoetin alpha and to darbepoetin-alpha in chronic hemodialysis patients: a cohort study. *Nefrologia*. 2007;27(3):340-9.

¹³⁹ Weinreich T, Leistikow F, Hartmann HG, Vollgraf G, Dellanna F; SESAM Study Group. Monthly continuous erythropoietin receptor activator treatment maintains stable hemoglobin levels in routine clinical management of hemodialysis patients. *Hemodial Int*. 2012;16(1):11-9.

¹⁴⁰ Koch M, Henrich D, Faust J, Nawka J, Rath T, Wanner C. Initial use of once-monthly administration of C.E.R.A. is effective and safe in correcting renal anemia in non-dialysis patients: the MERCUR trial. *Clin Nephrol*. 2012;78(3):189-97.

¹⁴¹ National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. K/DOQI. Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease (acceso en marzo 2012). Disponible en: http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_bone/index.htm

¹⁴² Escudero Vilaplana V, Plata Paniagua S, Larisgoitia Ais A, Rodríguez González C, Bellón Cano JM, Sanjurjo Sáez M. Equipotent doses of pegylated epoetin β (CERA) for the treatment of outcome patients with anemia secondary to chronic kidney disease in clinical practice. *Eur J Clin Pharm*. 2013;15(1):55-8.

-
- ¹⁴³ KDOQI clinical practice guideline and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease, 2007 update of haemoglobin target. *AM J Kidney Dis.* 2007;50(3):471-530.
- ¹⁴⁴ Sánchez-Fructuoso AI, Ruiz JC, Torregrosa JV, González E, Gómez E, Gallego RJ, et al. Adv Ther. Anemia control in renal transplant recipients receiving continuous erythropoietin receptor activator (C.E.R.A.) treatment: the AnemiaTrans Study. *Adv Ther.* 2012;29(11):979-91.
- ¹⁴⁵ Agarwal R, Davis JL, Smith L. Serum albumin is strongly associated with erythropoietin sensitivity in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:98-104.
- ¹⁴⁶ Hogan M. Anemia correction leads to better kidney function and no safety concern in transplant recipients. *Nephrology Times.* 2010;3:1-18.
- ¹⁴⁷ Heinze G, Kainz A, Hörl WH, Oberbauer R. Mortality in renal transplant recipients given erythropoietins to increase haemoglobin concentration: cohort study. *BMJ.* 2009;339:4018.
- ¹⁴⁸ KDIGO Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2012;2(4):279-335.
- ¹⁴⁹ Solomon SD, Uno H, Lewis EF, Eckardt KU, Lin J, Burdmann EA,; Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy (TREAT) Investigators. *N Engl J Med.* 2010;363(12):1146-55.
- ¹⁵⁰ Strippoli GF, Manno C, Schena FP, Craig JC. Haemoglobin and haematocrit targets for the anaemia of chronic renal disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(1):CD003967.

¹⁵¹ Aranesp. FDA Approved Drug Products. [Base de datos de internet]. Silver Spring: U. S. Food and Drugs Administration. [Último acceso 27 de diciembre de 2011]. Disponible en:

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/103951Orig1s5173_103951Orig1s5258lbl.pdf

¹⁵² Gentil MA, Cabello V, Perez-Valdivia M, Lopez-Mendoza M, Gonzalez-Roncero F, Muñoz J, et al. Influence of the current management of renal transplant recipients on the prevalence of anemia and related costs. *Transplant Proc.* 2005;37(9):3823-4.

¹⁵³ Bradbury BD, Danese MD, Gleeson M, Critchlow CW. Effect of epoetin alfa dose changes on hemoglobin and mortality in hemodialysis patients with hemoglobin levels persistently below 11g/dl. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:630.

¹⁵⁴ Detsky AS, Laupacis A. Relevance of cost-effectiveness analysis to clinicians and policy makers. *JAMA.* 2007;298(2):221-4.

¹⁵⁵ Alfaro Cuenca A, Gallego Jordán B, Martín Piñero M. Estudio coste-eficacia de dos estimulantes eritropoyéticos para el tratamiento de la anemia en pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis: epoetin alfa y darbepoetina alfa. *Rev Soc Esp Enferm Nefrol.* 2004;7(3):191-4.

¹⁵⁶ Crespo Palomo C, Brosa Riestra M, Arocho R. Budget impact analysis of darbepoetin-alfa in the treatment of anemia associated with chronic kidney disease in Spain. *Rev Esp Econ Salud.* 2008;7(5):197-204.

¹⁵⁷ Sanz-Granda A. Probabilistic cost-minimisation analysis of darbepoetin alpha versus epoetin alpha in treating anaemia secondary to chronic renal failure. Assessment in Spanish clinical practice. *Farm Hosp.* 2009;33(4):208-16.

-
- ¹⁵⁸ Treleaven DJ, Clase CM. Use of erythropoietins in patients with renal transplants. *BMJ*. 2009;339:983-4.
- ¹⁵⁹ Fehr T, Ammann P, Garzoni D, Korte W, Fierz W, Rickli H, et al. Interpretation of erythropoietin levels in patients with various degrees of renal insufficiency and anemia. *Kidney Int*. 2004;66:1206-11.
- ¹⁶⁰ Ifudu O, Uribarri J, Rajwani I, Vlacich V, Reydel K, Delosreyes G, et al. Gender modulates responsiveness to recombinant erythropoietin. *Am J Kidney Dis*. 2001;38:518-22.
- ¹⁶¹ Al-Uzri A, Yorgin PD, Kling PJ. Anemia in children after transplantation: etiology and the effect of immunosuppressive therapy on erythropoiesis. *Pediatr Transplant*. 2003;(4):253-64.
- ¹⁶² Gentil MA, Cabello V, Perez-Valdivia M, Lopez-Mendoza M, Gonzalez-Roncero F, Muñoz J, et al. Influence of the current management of renal transplant recipients on the prevalence of anemia and related costs. *Transplant Proc*. 2005;37(9):3823-4.
- ¹⁶³ Macdougall IC, Cooper A. The inflammatory response and epoetin sensitivity. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;7(1):48-52.
- ¹⁶⁴ Dar Santos AE, Shalansky KF, Jastrzebski JP. Management of anemia in erythropoietin-resistant hemodialysis patients. *Ann Pharmacother*. 2003;37(12):1768-73.
- ¹⁶⁵ Vlahakos DV, Canzanella VJ, Madaio MP, Madias NE. Enalapril-associated anemia in renal transplant recipients treated for hypertension. *Am J Kidney Dis*. 1991;17(2):199-205.

¹⁶⁶ Harnett JD, Foley RN, Kent GM, Barre PE, Murray D, Parfrey PS. Congestive heart failure in dialysis patients: prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int.* 1995;47(3):884-90.

¹⁶⁷ Van der Putten K, Braam B, Jie KE, Gaillard CAJM. Mechanisms of disease: erythropoietin resistance in patients with both heart and kidney failure. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2008;4:47-57.

¹⁶⁸ Ifudu O. Patient characteristics determining rHuEPO dose requirements. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(5):38-41.

¹⁶⁹ Coyne DW, Kapoian T, Suki W, Singh AK, Moran JE, Dahl NV, et al; the DRIVE Study Group. Ferric gluconate is highly efficacious in anemic hemodialysis patients with high serum ferritin and low transferrin saturation: results of the Dialysis Patients' Response to IV Iron with Elevated Ferritin (DRIVE) study. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:975-84.